

ANÁLISE HISTOLÓGICA DO ESTÔMAGO DA PROLE DE RATAS WISTAR SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A PRENHEZ

Jivaldo Gonçalves Ferreira¹
Ilka Dayane Duarte de Sousa Coelho²
Clovis José Cavalcanti Lapa Neto³
Francisco Carlos Amanajás de Aguiar Júnior⁴
Valéria Wanderley Teixeira⁵
Álvaro Aguiar Coelho Teixeira⁶

FERREIRA, J. G.; COELHO, I. D. D. de.; LAPA NETO, C. J. C.; AGUIAR JÚNIOR, F. C. A. de; TEIXEIRA, V. W.; TEIXEIRA, A. A. C. Análise histológica do estômago da prole de ratas Wistar submetidas ao consumo crônico de álcool durante a prenhez. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 23, n. 2, p. 119-125, maio/ago. 2019.

RESUMO: O consumo de bebidas alcoólicas na gravidez consiste em um importante problema de saúde pública, visto que, pode causar prejuízos na organogênese de diversos órgãos, incluindo o estômago, entretanto, poucos estudos avaliam o efeito da exposição pré-natal ao álcool nesse órgão. O objetivo deste estudo foi analisar histologicamente o estômago da prole de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool durante a prenhez. Utilizou-se 10 ratas prenhes divididas nos grupos: Controle - ratas que receberam água destilada durante todo período gestacional e Álcool - ratas que receberam álcool etílico absoluto (3g/kg/dia) durante todo período gestacional. Logo após o nascimento, 12 neonatos (6 machos e 6 fêmeas) de cada grupo foram anestesiados e os estômagos coletados. Posteriormente, os órgãos foram fixados e processados seguindo a técnica histológica de rotina. Foram feitas análises histomorfométricas das camadas mucosa, muscular e da parede total do estômago. Observou-se que as proles macho e fêmea expostas ao etanol apresentaram diminuição da área de epitélio, contudo, os machos também mostraram redução significativa do número de células epiteliais. Demonstrou-se ainda redução na espessura das camadas mucosa, muscular e da parede total do estômago da prole fêmea do grupo Álcool. No entanto, a camada muscular apresentou aumento significativo em sua espessura no grupo de neonatos machos expostos ao etanol. Assim, concluímos que a exposição pré-natal ao álcool provoca efeitos nocivos sobre o estômago dos neonatos, contudo, estudos futuros são necessários para melhor elucidar os mecanismos envolvidos na patogênese e possíveis consequências para os animais na fase adulta.

PALAVRAS-CHAVE: Estômago. Etanol. Morfometria. Neonato.

HISTOLOGICAL ANALYSIS OF STOMACH OF OFFSPRING OF WISTAR RATS SUBMITTED TO CHRONIC ALCOHOL CONSUMPTION DURING PREGNANCY

ABSTRACT: Consumption of alcoholic beverages during pregnancy is a significant public health issue since it can damage the organogenesis of several organs, including the stomach; however, few studies evaluate the effect of prenatal exposure to alcohol in this organ. The objective of this study was to analyze the histology of the stomach of offspring of rats submitted to chronic alcohol consumption during pregnancy. Ten pregnant rats were divided into two groups: Control - rats receiving distilled water throughout the gestation period, and Alcohol - rats receiving absolute ethyl alcohol (3g/kg/day) throughout the gestation period. After birth, 12 newborn rats (6 males and 6 females) from each group were anesthetized and their stomachs were collected. Subsequently, the organs were fixed and processed following the routine histological technique. The mucosa, muscle and total stomach were submitted to histomorphometric analyses. It was observed that the male and female offspring exposed to ethanol had a decrease in the epithelium area. However, males also showed a significant reduction in the number of epithelial cells. There was also a reduction in the layer's thickness mucosa, muscle and total stomach wall of the female offspring from the alcohol group. Additionally, the muscular layer presented a significant increase in its thickness in the group of male neonates exposed to ethanol. It can be concluded that prenatal exposure to alcohol causes harmful effects on neonates' stomachs; however, future studies are necessary to better elucidate the mechanisms involved in the pathogenesis and possible consequences for the animals in adulthood.

KEYWORDS: Stomach. Ethanol. Morphometry. Neonate.

Introdução

O alcoolismo representa um importante problema de saúde pública no mundo, especialmente nos países em desenvolvimento como o Brasil (AJITH; JANARDHANAN, 2015). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 6% de todas as mortes no mundo estão relacionadas ao consumo de bebidas alcoólicas (OMS, 2014).

Transtornos mentais, doenças hepáticas, problemas cardiovasculares, gastrite e câncer, estão fortemente associados ao abuso de álcool (CONNOR *et al.*, 2017; CREWS; VETRENO, 2014; KLATSKY, 2010; LOUVET; MATHURIN, 2015; ROTA *et al.*, 2017). Ainda assim, sua ingestão tem aumentado ao longo dos anos. De acordo com o relatório *World Health Statistics 2017*, divulgado pela OMS, o nível mundial de consumo de álcool puro em 2016 foi de 6,4 litros por pes-

DOI: 10.25110/arqsaude.v23i2.2019.6999

¹Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal de Pernambuco/Centro Acadêmico de Vitória (UFPE-CAV).

²Doutora em Biociência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

³Doutorando em Biociência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

⁴Professor Associado I da Universidade Federal de Pernambuco/Centro Acadêmico de Vitória (UFPE-CAV).

⁵Professora Titular da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

⁶Professor Associado III da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

Endereço para correspondência: Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Rua Alto do Reservatório, s/n, 55608-680, Bela Vista, Vitória de Santo Antão - PE, Brasil. E-mail: jivaldoferreira@outlook.com

soa, volume superior ao registrado em 2010 que era de 6,2 litros (OMS, 2017).

Uma das questões mais preocupantes decorrentes do consumo de bebidas alcoólicas é o seu uso por mulheres, principalmente aquelas em idade fértil e grávidas (SANCHES; PACHECO; BERNUCI, 2016). O II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD II) demonstrou que as mulheres apresentaram um aumento na dependência de álcool de 3% quando comparado ao levantamento anterior publicado em 2006 (LARANJEIRA *et al.*, 2014).

O consumo de álcool durante a gestação pode trazer riscos ao desenvolvimento fetal, tais como parto prematuro, baixo peso ao nascer e comprometimento cognitivo, além disso, os fetos expostos ao etanol apresentam maior risco de desenvolverem dependência em drogas lícitas e ilícitas e ainda terem problemas mentais e comportamento sexual inapropriado (MESQUITA; SEGRE, 2009; SBRANAI *et al.*, 2016). A consequência mais grave do consumo materno de álcool é a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF), condição irreversível caracterizada por anomalias craniofaciais típicas, disfunção do sistema nervoso central, defeitos congênitos e prejuízos nos crescimentos pré e pós-natal (BAPTISTA *et al.*, 2017).

O álcool ingerido pela mãe atravessa facilmente a barreira placentária e rapidamente atinge os tecidos fetais, de modo que, em aproximadamente uma hora, as concentrações maternas e fetais de álcool são equivalentes (BAPTISTA *et al.*, 2017). O líquido amniótico também fica impregnado com o etanol, funcionando então como um reservatório, prolongando a exposição fetal aos seus efeitos tóxicos (HELLERE; BURD, 2014).

O efeito teratogênico do álcool está estreitamente relacionado ao aumento na geração de radicais livres resultantes de seu metabolismo. Essas moléculas reagem com proteínas, lipídios e DNA, podendo alterar a função celular e comprometer o processo de organogênese (MATTA *et al.*, 2016; RODRIGUES, 2014). Ademais, o etanol pode prejudicar a capacidade antioxidante endógena, diminuindo os níveis de glutatona peroxidase (BARBOSA *et al.*, 2010). Quando o citocromo P450 2E1 (CYP2E1) oxida etanol, geram radicais livres, cujo os alvos são as cadeias poliinsaturadas de ácidos graxos nas membranas do tecido cerebral. Estes processos lipídicos peroxidativos podem danificar o tecido cerebral fetal durante a organogênese, manifestando-se como disfunção do SNC (GUPTA; GUPTA; SHIRASAKA, 2016).

O consumo de álcool também causa alterações nos mecanismos de defesa da mucosa gástrica, tais como: inibição da secreção de bicarbonato, interferência na formação e composição do muco, bem como um retardo na renovação do epitélio, predispondo o surgimento de lesões epiteliais como: úlceras pépticas, hemorragias gástricas e câncer gástrico (FIGUINHA; FONSECA; MORAIS-FILHO, 2005).

Sabe-se que o etilismo no período gestacional pode causar uma série de anormalidades morfofuncionais no conceito, no entanto, são escassos os relatos que evidenciem os efeitos do álcool no estômago fetal, sendo assim, o presente estudo teve como objetivo analisar a histologia do estômago da prole de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool durante a prenhez.

Material e Método

Animais

Foram utilizadas 10 ratas albinas da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), com 90 dias de idade, virgens, pesando aproximadamente 200 g, procedentes do biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Essas fêmeas foram mantidas em gaiolas com alimentação e água *ad libitum*, à temperatura controlada de 22±1°C. Após um período de adaptação, foram acasaladas e divididas aleatoriamente em dois grupos: Controle – Ratas prenhes que receberam apenas água destilada durante todo período gestacional; Álcool – Ratas prenhes que receberam álcool etílico absoluto (3g/kg/dia) durante todo período gestacional. O protocolo experimental foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRPE (CEUA – UFRPE), com licença de número 009/2016.

Acasalamento e diagnóstico de prenhez

As fêmeas foram acasaladas na proporção de um macho para cada duas fêmeas, sempre no início da noite (18:00h). No dia seguinte, foram realizados exames colpocitológicos, sempre no período da manhã (06:00h), para a confirmação do acasalamento, tomando-se como parâmetro a presença de espermatozoides. Com a confirmação do acasalamento, este dia foi considerado como o primeiro dia de prenhez.

Administração do álcool

Durante todo o período gestacional, foi administrado nas ratas do grupo Álcool, 3g/Kg de peso corporal de álcool etílico absoluto P.A. (Vetec®), diluído em água destilada, com volume final de 3,8 ml, através de gavagem intragástrica (VEIGA *et al.*, 2007). As ratas do controle receberam diariamente 3,8 ml de água destilada pela mesma via.

Avaliação histológica dos estômagos

Após o nascimento, no primeiro dia de vida, 12 filhotes (seis machos e seis fêmeas) dos grupos experimentais foram eutanasiados com dose letal de solução anestésica de hidrocloridrato de cetamina (80 mg/kg) e xilazina (6 mg/kg), por via intramuscular e logo depois os estômagos foram coletados. Utilizou-se aleatoriamente pelo menos dois filhotes de cada mãe (um macho e uma fêmea), de modo que, fossem usados filhotes de todas as ratas.

Os estômagos coletados foram clivados longitudinalmente ao longo da sua curvatura maior e lavados com solução de NaCl (0,9%) para a retirada dos restos alimentares. Em seguida, esses órgãos foram mergulhados em uma solução de formol a 10% neutro tamponado (NBF), permanecendo por um período de 24 horas. Depois, os fragmentos foram desidratados em concentrações crescentes de álcool etílico (70%, 80%, 90% e 100%), diafanizados pelo xilol, impregnados e incluídos em parafina. Os blocos foram cortados em cortes semiseriados com micrótomo ajustado para 5µm. Assim, os cortes obtidos foram colocados em lâminas histológicas untadas previamente com albumina. Após, foram mantidas em estufa regulada à temperatura de 37°C, por 24 horas para secagem.

Os preparados histológicos foram submetidos à téc-

nica de coloração pela Hematoxilina-Eosina (H.E.) e analisados em microscópio de luz. As lâminas foram fotografadas por meio de uma câmera digital (Moticam 2300) acoplada ao microscópio óptico (Nikon E-100). Sob foco fixo e clareza de campo, foram capturados 10 campos por lâmina do mesmo corte com aumento final de 100 e 400x. Foi determinada a área do epitélio glandular e quantificação do número de células epiteliais em aumento de 400x, bem como a medição da espessura das camadas mucosa, muscular e da parede total (túnicas mucosa, submucosa, muscular e serosa) do estômago dos neonatos dos grupos experimentais (machos e fêmeas) em aumento de 100x, através do software *ImageJ*, versão 1.44.

Análise estatística

As mensurações obtidas por meio da avaliação histomorfométrica foram inicialmente avaliadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação do padrão de distribuição dos dados e, posteriormente pelo teste U de Mann-Whitney (distribuição não normal) com o intuito de se verificar possíveis diferenças entre os grupos. Para tanto, foi adotado o nível de significância de 5% ou $p < 0,05$.

Resultados

Na análise histológica do estômago da prole de ratas Wistar observou-se para ambos os grupos experimentais que o órgão era composto por quatro túnicas: mucosa, submucosa, muscular e serosa, conforme já descrito na literatura. A camada mucosa, parte voltada para a luz do órgão, era composta por um epitélio de revestimento, uma lâmina própria formada por tecido conjuntivo e uma muscular da mucosa, uma fina camada de músculo liso. No estômago desses animais foi possível notar que a camada mucosa era formada por duas regiões distintas, uma glandular, onde foi possível observar as glândulas gástricas as quais não estavam bem formadas, pois se apresentavam rasas e não foram identificados todos os tipos celulares, sendo sua superfície revestida por um epitélio simples cilíndrico e outra aglandular, revestida por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. A túnica submucosa era composta por tecido conjuntivo com a presença de vasos sanguíneos, porém, nem em todas as regiões foi possível observá-la, sendo mais perceptível na região aglandular. A túnica muscular era formada por fibras musculares lisas que podiam ser observadas em três direções: longitudinal, oblíqua e circular. E, finalmente, era revestido por

uma fina túnica serosa formada por tecido conjuntivo com a presença de alguns vasos sanguíneos (Figura 1).

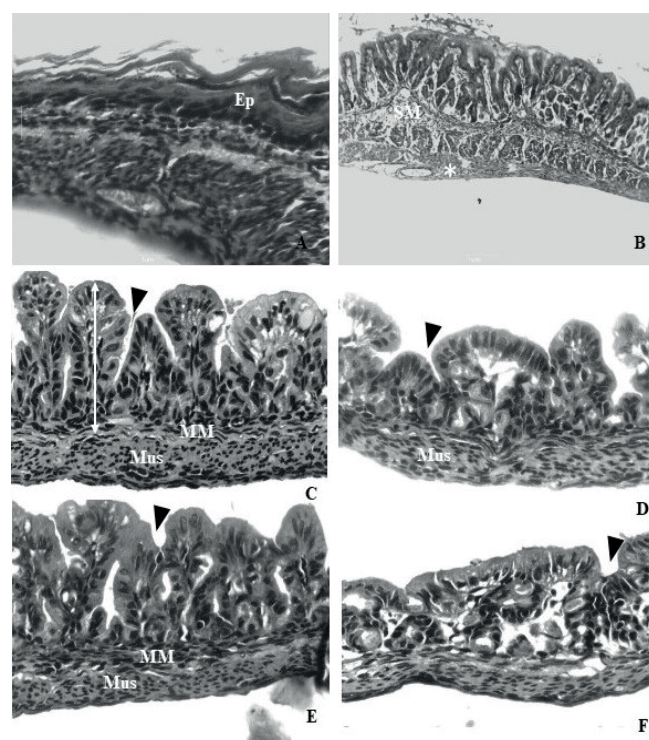


Figura 1: Fotomicrografia do estômago dos neonatos dos grupos experimentais. (A) Região aglandular. (B) Região glandular. (C) Grupo controle (fêmea). (D) Grupo álcool (fêmea). (E) Grupo controle (macho). (F) Grupo Álcool (macho). (Ep) Epitélio estratificado pavimentoso queratinizado; (SM) Submucosa; (*) Túnica serosa; (Seta dupla) Túnica mucosa; (MM) Muscular da mucosa; (Mus) Muscular; (Ponta de seta) Fosseta gástrica. Coloração H.E. A,C,D,E,F objetiva de 40x e B 10x.

Demostrou-se que a prole fêmea exposta ao álcool teve uma diminuição significativa na área do epitélio glandular, no entanto, não foram observadas diferenças significativas para a quantificação do número de células epiteliais na mesma área analisada. Quanto aos neonatos machos, o resultado sobre a área de epitélio glandular mostrou-se semelhante ao observado para a prole de fêmeas, porém, com redução também no número de células epiteliais quando comparado ao grupo controle (Tabela 1).

Tabela 1: Média e desvio-padrão da área do epitélio glandular e do número de células epiteliais do estômago dos neonatos dos grupos experimentais (machos e fêmeas). Aumento de 400x. Teste de Mann-Whitney, $p < 0,05$.

	Controle (Média ± Desvio- Padrão)	Álcool (Média ± Desvio- Padrão)	Valor de p
Área do epitélio glandular (Fêmeas)	5975,87±1857,56	4274,69±1715,98	<0,001
Número de células epiteliais (Fêmeas)	133,90±21,38	125,99±22,57	0,093
Área do epitélio glandular (Machos)	3891,37±1291,38	3262,48± 732,62	0,016
Número de células epiteliais (Machos)	147,19±25,09	129,60±30,19	0,011

Observou-se uma diminuição significativa na espessura das camadas mucosa, muscular e da parede total do estômago da prole de fêmeas do grupo álcool quando com-

paradas as do grupo controle. No grupo de neonatos machos expostos ao etanol a camada muscular apresentou aumento significativo de sua espessura (Tabela 2).

Tabela 2: Média e desvio-padrão da mensuração espessura das camadas mucosa, muscular e total do estômago dos neonatos dos grupos experimentais (machos e fêmeas). Aumento de 100x. Teste de Mann-Whitney, $p < 0,05$.

	Controle (Média ± Desvio-Padrão)	Álcool (Média ± Desvio-Padrão)	Valor de p
Camada mucosa (Fêmeas)	91,59±31,09	75,27±25,88	<0,001
Camada muscular (Fêmeas)	68,49±33,04	56,94±25,30	<0,001
Espessura total (Fêmeas)	159,51±59,50	131,32±40,87	<0,001
Camada mucosa (Machos)	72,10±27,89	77,92±35,69	0,08
Camada muscular (Machos)	50,09± 20,85	60,78±31,18	0,001
Espessura total (Machos)	124,18±34,74	141,23±61,59	0,07

Discussão

O presente estudo analisou a histologia do estômago da prole de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool durante a prenhez. Observou-se que a exposição pré-natal ao álcool acarretou uma redução significativa na área do epitélio e na densidade de células epiteliais do estômago dos neonatos machos. A prole fêmea apresentou resultado significativo apenas para a área de epitélio, sem diminuição significativa no número de células epiteliais, sugerindo que estas diminuem seu tamanho. Esses resultados sugerem que o etanol possui um efeito tóxico sobre o epitélio gástrico fetal.

Traves *et al.* (1995), evidenciaram que o álcool atravessa a barreira placentária, pois concentrações aumentadas de etanol foram encontradas no líquido amniótico, sangue e conteúdo intragástrico de fetos de ratas submetidas à ingestão crônica de álcool, estando estes animais vulneráveis aos seus efeitos nocivos.

Um dos fatores contribuintes para a lesão da mucosa gástrica pelo álcool ocorre devido ao comprometimento dos seus mecanismos de defesa, pois o álcool reduz a produção do muco e do bicarbonato que protegem a mucosa do estômago e aumenta a esfoliação epitelial, comprometendo a capacidade de renovação celular contínua do epitélio gástrico (GUSLAND, 1987). Além disso, a ingestão contínua do álcool aumenta a permeabilidade epitelial, tendo como consequência alterações na diferença de potencial celular causada pela retrodifusão de íons H^+ através da mucosa lesada (SIEGMUND; HAAS; SINGER, 2005), o que predispõe esse órgão a mais lesões.

Sabe-se que o etanol também pode ser metabolizado no estômago por meio da enzima álcool desidrogenase (ADH) e durante a gestação o feto deglute o líquido amniótico contendo as mesmas concentrações de etanol presentes no sangue materno, promovendo assim, uma constantes exposição da mucosa gástrica ao álcool (GRINFELD 2009; MARTINS, 2013). As moléculas de acetaldeído e as espécies reativas de oxigênio gerados em seu metabolismo estão diretamente relacionadas à toxicidade do álcool. Esses produtos reagem e danificam proteínas, lipídios e DNA, macromoléculas essenciais ao funcionamento das células, podendo levá-las a morte por necrose ou apoptose (WU; CEDERBAUM, 2009). Isso pode justificar a redução na área do epitélio e na densidade de células epiteliais do estômago dos neonatos.

Os radicais livres tendem a reagir com ácidos graxos insaturados presentes na membrana celular, provocando uma reação em cadeia conhecida como por peroxidação lipídica, diminuindo as insaturações dos ácidos graxos e, afetando assim, a fluidez e permeabilidade da membrana celular (PAN *et al.*, 2008). Tanto o etanol, quanto o seu principal metabólito, o acetaldeído, são apontados como responsáveis por várias desordens da mucosa do trato gastrointestinal, além de serem fatores neoplásicos tanto para os ratos, como para seres humanos (MELO-JUNIOR *et al.*, 2006).

A toxicidade do acetaldeído é devida, em parte, a sua capacidade de inativar enzimas e diminuir a reparação do DNA, além disso, o acetaldeído promove depleção de glutathione (GSH) (LIEBER, 2005). A redução da GSH mitocondrial pelo tratamento crônico com etanol tem sido uma observação mais consistente e parece ser o fator-chave que contribui para a doença hepática alcoólica, toxicidade mediada por radicais livres e peroxidação lipídica, foi mostrado em hepatócitos (LIEBER, 2005). Ademais, consumo crônico de etanol deprime a função mitocondrial pode não produzir um aumento na síntese de radicais livres e causar toxicidade celular, aumentando a permeabilidade mitocondrial a estímulos apoptóticos (WU; CEDERBAUM, 2009). Acredita-se que mecanismos semelhantes sejam responsáveis pelas alterações causadas pelo álcool no epitélio gástrico dos neonatos.

Hernández-Muñoz; Montiel-Ruiz; Vázquez-Martínez, (2000) demonstraram que a administração de etanol em ratos aumentou a produção de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), sugerindo o aumento da peroxidação lipídica na mucosa gástrica. Além disso, detectaram uma redução significativa de GSH.

Simanowski *et al.* (1995) verificaram que a administração crônica de etanol resultou em danos na mucosa gastrointestinal de ratos no qual tamanho da camada basal da célula foi aumentado e a estratificação das células da cavidade oral foi alterada, seguida de regeneração epitelial. A hiperproliferação de células epiteliais é uma característica histológica típica do processo de regeneração. Células altamente proliferativas têm maior chance de erros de replicação do DNA que resultam em alterações genéticas (SALASPURO, 2003).

O consumo crônico de álcool materno provocou uma diminuição da espessura da camada muscular na prole fêmea e um aumento para os machos. O álcool provoca al-

terações na motilidade do estômago e retardamento no esvaziamento gástrico. Isso pode estar relacionado à ativação do sistema nervoso simpático pelo álcool o qual é responsável pela resposta de luta e fuga, e inibição do sistema nervoso parassimpático responsável pela digestão. Ainda pode estar associada à diminuição do número de neurônio mioentéricos e atividade da síntese de óxido nítrico neuralmente associada, o que mostra que as vias do óxido nítrico no sistema nervoso entérico são alteradas pela administração do álcool (KRECSMARIK *et al.* 2006).

Um estudo realizado por Bagyanszki *et al.* (2010) demonstrou que a migração do azul de Evans por todo o estômago e intestino delgado foi significativamente atrasada em camundongos submetidos ao alcoolismo crônico em comparação com os controles. Este atraso do esvaziamento gástrico aumenta o tempo de exposição da mucosa gástrica ao conteúdo alcoólico, trazendo ainda mais danos ao feto.

Nesse mesmo estudo, uma análise *in vitro* de fragmentos do músculo liso do jejuno, no qual observou uma diminuição imunorreativa da síntese de óxido nítrico pelos neurônios mioentéricos. Sugeriu-se que o relaxamento exercido pelo consumo crônico de álcool no músculo liso não é por causa de uma resposta defeituosa do músculo, mas parece originar de atividade neuronal nitrérgica prejudicada (BAGYANSZKI *et al.*, 2010).

Devido à diminuição da atividade da ADH, o organismo feminino é mais sensível ao etanol quando comparado sexo oposto, a diminuição desta enzima no estômago feminino faz com que o álcool seja absorvido em maior quantidade, pois este não sofre o metabolismo de primeira passagem que acontece no estômago. Além disso, a mulher tem proporcionalmente mais gordura e menos água que os homens e, o etanol tem baixa afinidade por tecido adiposo, sendo assim se a mulher ingerir o mesmo volume de álcool que um homem as concentrações séricas de etanol será maior na mulher (CEDERBAUM, 2012; EROL; KARPYAK, 2015; MANCINELLI, 2004, 2007). Este fato pode explicar o motivo pelo qual as fêmeas apresentaram alterações mais significativas na mucosa gástrica quando foram expostas ao etanol.

A espessura do epitélio glandular da mucosa gástrica naturalmente é maior nas fêmeas, estudo realizado por Zhu & Wang, (2016) no qual fizeram a comparação do estômago de ratos sadios com o de ratas sadias, obtiveram como resultado que a espessura da mucosa gástrica das ratas é ligeiramente maior do que a dos machos. A partir deste resultado sugere-se que durante a exposição ao etanol, é esperado que a mucosa gástrica responda de forma diferente entre os sexos.

Conclusão

Concluimos que o alcoolismo no período gestacional provoca danos da mucosa gástrica dos neonatos machos e fêmeas, sendo esse efeito mais exacerbado nas fêmeas. No entanto, estudos futuros são necessários para melhor elucidar os mecanismos envolvidos na patogênese e possíveis consequências para os animais na vida adulta.

Referências

AJITH, T. A.; ANARDHANAN, K. K. J. Medicinal

Mushroom Cracked-Cap Polypore, *Phellinusrimosus* (Higher Basidiomycetes) Attenuates acute Ethanol-Induced Lipid Peroxidation in Mice. **International journal of medicinal mushrooms**, v. 17, n. 11, 2015.

BAGYÁNSZKI, M. *et al.* Chronic alcohol consumption affects gastrointestinal motility and reduces the proportion of neuronal NOS-immunoreactive myenteric neurons in the murine jejunum. **The Anatomical Record**, v. 293, n. 9, p. 1536-1542, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ar.21192>. Acesso em: 10 abr. 2018.

BAPTISTA, F. H. *et al.* Prevalência e fatores associados ao consumo de álcool durante a gravidez. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 17, n. 2, p. 271-279, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v17n2/pt_1519-3829-rbsmi-17-02-0271.pdf. Acesso em: 10 abr. 2018.

BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

CEDERBAUM, A. I. Alcohol metabolism. **Clinics in liver disease**, v. 16, n. 4, p. 667-685, 2012. Disponível em: 10.1016/j.cld.2012.08.002. Acesso em: 10 abr. 2018.

CONNOR, J. Alcohol consumption as a cause of cancer. **Addiction**, v. 112, n. 2, p. 222-228, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/add.13477>. Acesso em: 3 mar. 2018.

CREWS, F. T.; VETRENO, R. P. Neuroimmune basis of alcoholic brain damage. In: **International review of neurobiology**. Academic Press, p. 315-357, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801284-0.00010-5>. Acesso em: 5 fev. 2018.

EROL, A.; KARPYAK, V. M, Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: contemporary knowledge and future research considerations. **Drug & Alcohol Dependence**, v. 156, p. 1-13, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.08.023>. Acesso em: 20 fev. 2018.

FIGUINHA, F. C. R.; DA FONSECA, F. L.; MORAES-FILHO, J. P. P. Ações do álcool sobre o esôfago, estômago e intestinos. **Rev Bras Med**, v. 62, n. 1/2, p. 10-16, 2005.

GUPTA, K. K.; GUPTA, V. K; SHIRASAKA T. An Update on Fetal Alcohol Syndrome-Pathogenesis, Risks, and Treatment. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 40, n. 8, p. 1594-1602, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acer.13135>. Acesso em: 28 jan. 2018.

GRINFELD, H. Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual. Consumo abusivo de álcool durante a gravidez. **São Paulo: Editora Manole**; 2009. p. 179-99.

GUSLANDI, M. Effects of ethanol on the gastric mucosa **Digestive diseases**, v. 5, n. 1, p. 21-32, 1987. Disponível em:

- <https://doi.org/10.1159/000171159>. Acesso em: 2 mar. 2018.
- HELLER, M.; BURD L. Review of ethanol dispersion, distribution, and elimination from the fetal compartment. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 100, n. 4, p. 277-283, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bdra.23232>. Acesso em: 2 março.2018.
- HERNÁNDEZ-MUÑOZ, R.; MONTIEL-RUIZ, C.; VÁZQUEZ-MARTÍNEZ, O. Gastric mucosal cell proliferation in ethanol-induced chronic mucosal injury is related to oxidative stress and lipid peroxidation in rats. **Laboratory investigation**, v. 80, n. 8, p. 1161, 2000.
- KLATSKY, A. L. Alcohol and cardiovascular health. **Physiology & behavior**, v. 100, n. 1, p. 76-81, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.12.019>. Acesso em: 25 fev. 2018.
- KRECSMARIK, Monika *et al.* Chronic ethanol exposure impairs neuronal nitric oxide synthase in the rat intestine. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 6, p. 967-973, 2006.
- LARANJEIRA, R. *et al.* II levantamento nacional de álcool e drogas (LENAD)-2012. **São Paulo: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas/Universidade Federal de São Paulo**, 2014.
- LIEBER, C. S. Metabolism of Alcohol. **Clinics in Liver Disease**.v. 9, p. 1-35 2005. Disponível em: 10.1016/j.cld.2004.10.005. Acesso em: 14 mar. 2018.
- LOUVET, A.; MATHURIN, P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 231, 2015.
- MANCINELLI, R.; GUIDUCCI, M. S. La donna e l'alcol: vulnerabilità biologica?, **Ann Ist Super Sanità**, vol. 40, 19-23, 2004.
- MANCINELLI, R.; BINETTI, R.; CECCANTI, M. Woman, alcohol and environment: emerging risks for health. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 31, n. 2, p. 246-253, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.017>. Acesso em: 5 maio 2018.
- MARTINS, O. A. Efeito do Consumo de Bebidas Alcoólicas no Organismo - Uma Revisão. **Revista Eletrônica de Educação e Ciência (REEC)**, v. 3, n. 2, p. 7-10, 2013.
- MATTA, A. P. L. F. *et al.* Álcool e gestação: possíveis efeitos, mecanismos de ação e medidas preventivas. **Revista Científica da Faminas**, v. 4, n. 2, 2016.
- MELO-JUNIOR, M. R. *et al.* Avaliação histoquímica da mucosa gastrointestinal de ratos expostos ao álcool. **Revista Paraense de Medicina**, v. 20, n. 4, p. 7-12, 2006.
- MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. **Journal of Human Growth and Development**, v. 19, n. 1, p. 63-77, 2009.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estatísticas mundiais de saúde 2017: Monitoramento da saúde para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS)**. Genebra, Suíça, 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255336/9789241565486-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 5 abr. 2018.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Relatório Global sobre Álcool e Saúde – 2014**. Genebra, Suíça, 2014.
- PAN, J. S. *et al.* Oxidative stress disturbs energy metabolism of mitochondria in ethanol-induced gastric mucosa injury. **World J Gastroenterol**. 14:5857-5867, 2008. Disponível em: 10.3748/wjg.14.5857. Acesso em: 20 fev. 2018.
- RODRIGUES, L. P. D. S. **Efeitos no feto da ingestão de álcool durante a gravidez**. 2014 Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.
- ROTA, M. *et al.* Alcohol consumption and gastric cancer risk—A pooled analysis within the StoP Project Consortium. **International journal of cancer**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.30891>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- SALASPURO, Mikko P. Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 40, n. 2, p. 183-208, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/713609333>. Acesso em: 20 maio 2018.
- SANCHES, P. B. C. *et al.* Influência da ingestão de álcool durante a lactação na origem do alcoolismo **Rev Rene**. nov-dez; 17(6):782-8, 2016. Disponível em: <http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/view/6494/4730>. Acesso em: 15 maio 2018.
- SBRANA, M. *et al.* Alcohol consumption during pregnancy and perinatal results: a cohort study. **São Paulo Medical Journal**, v. 134, n. 2, p. 146-152, mar. 2016.
- SIEGMUND, S. V.; HAAS, S.; SINGER, M. V. Animal models and their results in gastrointestinal alcohol research. **Digestive Diseases**, v. 23, n. 3-4, p. 181-194, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000090165>. Acesso em: 24 abril. 2018.
- SIMANOWSKI, U. A. *et al.*, Effect of alcohol on gastrointestinal cell regeneration as a possible mechanism in alcohol-associated carcinogenesis. **Alcohol**, v. 12, n. 2, p. 111-115, 1995.
- TRAVÉS, C.; CAMPS, L.; LÓPEZ-TEJERO, D. Liver alcohol dehydrogenase activity and ethanol levels during chronic ethanol intake in pregnant rats and their offspring.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, v. 52, n. 1, p. 93-99, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)00019-S](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)00019-S). Acesso em: 9 mar. 2018.

VEIGA, R. K. A. Alterações morfométricas no timo, baço e placas de peyer durante a exposição pré e pós-natal ao álcool. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 1, 2007.

WU, D.; CEDERBAUM, A. I. Oxidative stress and alcoholic liver disease. In: **Seminars in liver disease**. © Thieme Medical Publishers, 2009. p. 141-154.

ZHU, L.; WANG, J. L. Sexual Dimorphism in Histological Structure of Normal Rat Stomach. **Int. J. Morphol.**, Temuco, v. 34, n. 4, p. 1461-1464, 2016.

Recebido em: 13/03/2018

Aceito em: 12/11/2018