

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 18/02/2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



**A CAPACIDADE REPRODUTIVA, A RAZÃO SEXUAL E O
DESENVOLVIMENTO DA PROLE DE RATOS CONSUMIDORES
VOLUNTÁRIOS DE ETANOL**

VANESSA CAROLINE FIORAVANTE

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral
e Aplicada, Área de concentração em Biologia Celular,
Estrutural e Funcional

Francisco Eduardo Martinez

**BOTUCATU – SP
2020**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



A CAPACIDADE REPRODUTIVA, A RAZÃO SEXUAL E O
DESENVOLVIMENTO DA PROLE DE RATOS CONSUMIDORES
VOLUNTÁRIOS DE ETANOL

VANESSA CAROLINE FIORAVANTE

Prof. Dr. FRANCISCO EDUARDO MARTINEZ

Profa. Dra. PATRICIA FERNANDA FELIPE PINHEIRO

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral
e Aplicada, Área de concentração em Biologia Celular,
Estrutural e Funcional

Francisco Eduardo Martinez

**BOTUCATU – SP
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM. DIVISÃO
TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Fioravante, Vanessa Caroline.

A capacidade reprodutiva, a razão sexual e o desenvolvimento da prole de ratos consumidores voluntários de etanol / Vanessa Caroline Fioravante. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Francisco Eduardo Martinez Coorientador:
Patricia Fernanda Felipe Pinheiro
Capes: 20100000

1. Reprodução. 2. Alcoolismo. 3. Etanol. 4. Álcool no organismo. 5. Puberdade.

Palavras-chave: Álcool; Desenvolvimento; Predisposição genética; Puberdade; Reprodução.

Dedicatória

*Dedico este trabalho aos meus pais, Juracy Maria Fioravante e Luis
Carlos Fioravante.*

*Obrigada por sempre estarem ao meu lado, por confiarem em mim e me
apoiarem em todos os momentos. Vocês são essenciais para mim, são o meu
exemplo de vida e a minha estrutura inabalável.*

Serei eternamente grata por todo o esforço e tempo dedicado.

Espero poder recompensá-los com todo o meu amor de filha.

Amo vocês imensamente!

Agradecimentos

A Deus, por todas as oportunidades proporcionadas em minha vida e por ter me concedido uma família unida que sempre esteve ao meu lado apoiando as minhas decisões.

Ao meu orientador sensacional, Francisco Eduardo Martinez. Sou eternamente grata por me aceitar de braços abertos mesmo sem me conhecer e me proporcionar uma rica oportunidade de crescimento não apenas profissional, mas também pessoal. Agradeço por cada minuto cedido, pelos momentos filosóficos durante as reuniões e pelos cafezinhos matinais. Esses pequenos detalhes demonstraram todo o seu cuidado e preocupação, sentimento muito enriquecedor para mim. Seus questionamentos reflexivos, e por vezes intrigantes, me mostraram que na vida precisamos compartilhar os bons momentos e ter coragem e persistência para alcançar o almejado. Dentro deste curto prazo, desde o dia em que cai de paraquedas em sua sala, pude reparar nas qualidades não vistas antes em mim que foram afloradas porque o senhor me concedeu essa oportunidade única. O senhor é mais que um grande mestre, é um paizão científico que guardarei em meu coração por toda a vida!

A minha coorientadora incrível, Patricia Fernanda Felipe Pinheiro. Professora não tem palavras para descrever o quanto seus ensinamentos e experiências de vida foram importantes para mim. Obrigada por me acolher, por confiar em mim e me capacitar profissionalmente. Seu cuidado e preocupação com nossos animais, sua ética profissional, sua firmeza e confiança me encantam, me espelham e demonstram todo o amor que doas a profissão de pesquisadora e professora. Sua colaboração foi fundamental para realização desse trabalho. O seu amor pela sua profissão é inspirador e me encoraja a seguir adiante no lindo caminho da docência. Espero um dia alcançar metade do seu desempenho profissional e pelo menos um pouquinho da sua elegância. Você é maravilhosa!

Ao apoio financeiro oferecido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES- Código de Financiamento 001) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP- Processo nº 2018/12354-5).

Aos meus pais, Juracy Maria Fioravante e Luis Carlos Fioravante, e meu irmão, Luis Felipe Fioravante, que me apoiaram em todo momento e suportaram minhas crises de ansiedade, raiva e desespero. Obrigada por sempre me acalmarem e tornarem os meus dias mais leves e repletos de alegria. Devo todas as minhas conquistas a vocês. Sou o que sou por todo amor que demonstram por mim. Meu amor por vocês é indescritível.

Aos meus avós, tios e primos. Vocês são os melhores, não consigo imaginar uma família mais perfeita que a minha. Obrigada pelos encontros semanais, pelas jogadas de truco, pelas risadas e por compartilharem tanto amor. Agradeço por me acompanharem desde o início e por vibrarem comigo a cada vitória. Os laços familiares são essenciais para mim.

Ao meu noivo perfeito, Vítor Arias, que ao longo dos anos despertou a parte mais bonita e amável em mim, você é a minha essência. Obrigada por toda compreensão, por todo apoio, por me acalmar e me incentivar sempre. Só você consegue controlar meu nervosismo e

reestabelecer a calma e paz. Obrigada por trilhar comigo e acompanhar o meu crescimento. Você é um dos motivos que me faz prosseguir sem medo e sei que juntos podemos alcançar o inimaginável. Sou grata por tudo que faz por mim. Amo-te infinitamente!

Aos meus amigos maravilhosos da graduação que sempre estarão no meu coração, Jorge, Bruna, Igor, Ana e Alex. Apesar da distância, vocês sempre serão parte da minha vida. Obrigada por torcerem por mim e por proporcionarem momentos de descontração, mesmo que por mensagem. E Jorgito, muito obrigada pela imensa ajuda oferecida a todo o momento, por me ensinar novas técnicas e sempre estar disposto a auxiliar. Você fez parte dessa conquista!

As minhas companheiras de trabalho que se tornaram minhas irmãs do coração, Alana e Victória. Laninha, obrigada por toda paciência e por estar sempre ao meu lado e principalmente por trazer descontração às nossas coletas. Obrigada pelas risadas e por repartir suas bolachas e chás! E Vi, minha irmã por parte de pai científico, muito obrigada por me acolher e sempre estar pronta para ajudar. Você é incrível, tem um coração enorme e um amor tão grande pela ciência que inspira todos ao seu redor. A amizade de vocês enriqueceu os meus dias. Agradeço por toda demonstração de carinho, conselhos, risadas, por confiarem no meu potencial e me apoiarem em cada etapa. Amo demais vocês e sempre as levarei em meu coração.

Aos meus queridos amigos do departamento de Anatomia, Marília, Felipe, Henrique, Maíra, Ana, Carina e Luiz. Obrigada por tornarem meus dias mais leves e felizes. Cada um de vocês me proporcionou um novo ensinamento. E em especial a Marília, mulher e profissional inspiradora, jamais vou esquecer a sua alegria contagiante, florzinha. Aprendi muito com você Ma. Você é maravilhosa, em todos os sentidos!

Enfim, agradeço a todos do departamento de Anatomia. Nosso departamento é o melhor e é repleto de amizades verdadeiras e cumplicidade. Muito obrigada a todos por me ensinarem que viver em grupo é esplêndido quando se tem colegas únicos como vocês.

Muito obrigada a todos que, de alguma forma, contribuíram nessa minha jornada de aprendizados!

Epígrafe

É preciso sentir a necessidade da experiência, da observação, ou seja, a necessidade de sair de nós próprios para aceder à escola das coisas, se as queremos conhecer e compreender.

Émile Durkheim

SUMÁRIO

Lista de abreviatura	I
Lista de tabela.....	II
Lista de figura.....	III
Resumo.....	IV
Abstract	VI
Capítulo 1	1
Introdução geral.....	2
Justificativa.....	7
Hipóteses	8
Objetivos	10
Referências	11
Capítulo 2	17
A predisposição genética, a exposição a doses baixa e alta de etanol na pós puberdade e os parâmetros da reprodução após abstinência: 10 anos de análise retrospectiva de ratos consumidores voluntários de etanol-UCh	18
Capítulo 3	355
O consumo de etanol parental na pós-puberdade seguida de abstinência interfere no desenvolvimento, no crescimento, na nutrição e na função reprodutiva da prole não exposta	35
Conclusões	60
Apêndice.....	62

Lista de abreviatura

Capítulo 1

ADH: álcool desidrogenase

ALDH: aldeído desidrogenase

CONCEA: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

CEUA: Comissão de Ética no Uso Animal

DPN: dia pós-natal

ERO: espécie reativa de oxigênio

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina

HHA: hipotálamo-hipófise-adrenal

HHG: hipotálamo-hipófise-gônada

IBB: Instituto de Biociência de Botucatu

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

LH: hormônio luteinizante

SEMO: sistema de enzimas microsossomais oxidativas

UCh: *Universidad de Chile*

Capítulo 2

CEA: coeficiente de eficácia alimentar

GPCC: coeficiente de ganho de peso por consumo calórico

IBB: Instituto de Biociências de Botucatu

Capítulo 3

CEA: coeficiente de eficácia alimentar

CNA: comprimento nasoanal

DAG: distância anogenital

DPN: dia pós-natal

EGF: fator de crescimento endotelial

GPCC: coeficiente de ganho de peso por consumo calórico

HHG: hipotálamo-hipófise-gônada

IGF: fator de crescimento semelhante a insulina

Lista de tabela

Capítulo 2

Tabela 1. Comparação entre a massa corpórea das fêmeas e machos C, A e B.....	24
Tabela 2. Comparação da massa corpórea gestacional e ganho de massa corpórea das mães C, A e B.....	25
Tabela 3. Comparação da massa corpórea da prole feminina e masculina C, A e B.....	25
Tabela 4. Comparação da massa absoluta e relativa dos órgãos reprodutivos e das gorduras viscerais das fêmeas C e B.....	26
Tabela 5. Comparação da massa absoluta e relativa dos órgãos reprodutivos e das gorduras viscerais dos machos C e B.....	26
Tabela 6. Comparação da morfologia espermática dos machos C e B.....	27

Capítulo 3

Tabela 1. Média em dias das características de desenvolvimento físico prole feminina e masculina dos grupos SE e E.....	45
Tabela 2. Distância anogenital relativa e comprimento nasoanal absoluto das proles feminina e masculina dos grupos SE e E.....	45
Tabela 3. Massa corporal, massa relativa dos órgãos reprodutivos e índice de adiposidade da prole feminina dos grupos SE e E nas fases juvenil, púbere e adulta.....	48
Tabela 4. Massa corporal, massa relativa dos órgãos reprodutivos e índice de adiposidade da prole masculina dos grupos SE e E nas fases juvenil, púbere e adulta.....	49
Tabela 5. Morfologia de espermatozoides, em porcentagem, da prole masculina na idade adulta dos grupos SE e E.....	50
Tabela 6. Contagem e produção diária de espermátides e tempo de trânsito no epidídimo na prole masculina nas fases púbere e adulta dos grupos SE e E.....	51

Apêndice

Tabela 1. Massa corpórea, dos órgãos reprodutivos e gorduras viscerais das mães SE e B.....	63
Tabela 2. Massa corpórea, dos órgãos reprodutivos e gorduras viscerais dos pais SE e B.....	64
Tabela 3. Morfologia de espermatozoides dos pais SE e B.....	64

Lista de figura

Capítulo 2

- Figura 1.** Comparação entre a quantidade de filhotes da primeira e segunda geração em C, A e B.24
- Figura 1.** Comparação entre a massa corpórea lactente da prole C, A e B.26

Capítulo 3

- Figura 1.** Massa corpórea, ganho de massa e consumo de ração e água das mães SE e E.44
- Figura 2.** Massa corpórea, ganho de massa e consumo de ração e água da prole feminina SE e E46
- Figura 3.** Massa corpórea, ganho de massa e consumo de ração e água da prole masculina SE e E.47
- Figura 4.** Concentração de estradiol e testosterona da prole feminina e masculina SE e E.....50

Resumo

Introdução: O alcoolismo é doença relacionada a fatores hereditários. Seu consumo pode prejudicar à saúde reprodutiva do consumidor. Alterações observadas na prole pelo consumo parental ascendem os mecanismos epigenéticos, contudo, ainda são limitadas as investigações da ingestão precoce e a influência na vida adulta. Nós avaliamos se os parâmetros reprodutivos de ratos predispostos ao consumo e expostos ao etanol diferem de ratos não predispostos, com resposta dose-dependente, se o consumo é proporcional entre os sexos e se consumo parental pós-púbere interfere no desenvolvimento da prole não exposta. **Material e métodos:** Ratos das variedades Wistar e Wistar UCh (consumidores voluntários de etanol) foram divididos em: Controle - Wistar (C), pouco bebedor - UChA (A), bebedor - UChB (B) e sem etanol - UChB não exposto (SE). Os ratos A e B foram expostos ao etanol (10%) dos 65 aos 80 dias. Os UChA ingerem entre 0,1 a 1,9 g etanol/kg/dia e os UChB mais que 2 g etanol/kg/dia. Os casais C, A, B e SE foram acasalados aos 100 dias. O estudo foi conduzido em duas fases: 1^a) análise dos efeitos da predisposição genética e da dose alcoólica na reprodução, constituída por C, A e B. O consumo de etanol, a massa corpórea, o tamanho da ninhada, a proporção sexual, os parâmetros gestacionais, os órgãos reprodutivos e a morfologia espermática foram verificados; 2^a) análise dos efeitos do consumo alcoólico parental pós-púbere na prole não exposta, sendo os ratos UChB divididos em: grupo parental sem (SE) e com exposição (B) ao etanol e avaliado na prole o desenvolvimento somático, os órgãos reprodutivos (ovário, útero, testículo, epidídimo, glândulas sexuais acessórias), estradiol (fêmeas) e testosterona (machos) nas fases juvenil, púbere e adulta, o ciclo estral e os parâmetros espermáticos. **Resultados:** 1^a: as fêmeas A consumiram mais etanol que os machos. As massas corpóreas de A e B foram menores. A proporção sexual da prole não alterou. O tamanho da ninhada e a massa gestacional foram reduzidos em A e B. Os órgãos reprodutivos se alteraram, com aumento de espermatozoides defeituosos em B. A massa corpórea da prole de A e B foi reduzida. 2^a: as mães B apresentaram redução no consumo alimentar e da massa corpórea gestacional em relação a SE. A prole feminina e masculina de B apresentou atraso no desenvolvimento das características físicas observáveis. A instalação da puberdade atrasou em ambos os sexos e a massa corpórea e dos órgãos reprodutivos foram menores. O estradiol não alterou nas fêmeas, mas a testosterona foi menor nos machos juvenis e púberes. Os parâmetros espermáticos foram prejudicados com aumento de espermatozoides defeituosos, diminuição na contagem de espermatozoides e acelerado trânsito epididimário. **Conclusão:** O consumo alcoólico interfere na massa corpórea e nos parâmetros reprodutivos na vida adulta, com efeitos dependentes da dose. Os descendentes são prejudicados pela exposição parental precoce. A prole masculina apresenta maior sensibilidade, pois foram mais afetados. A predisposição genética, a exposição ao etanol e a dose alcoólica influenciam negativamente a reprodução do consumidor e o desenvolvimento da prole não exposta.

Palavras-chave: álcool; desenvolvimento; predisposição genética; puberdade; reprodução.

Abstract

Background: Alcoholism is characterized as a disease to hereditary factors. The consumption can impair the consumer reproductive health. Changes in offspring due to parental consumption highlights epigenetic mechanism, however, investigations of early consumption and the influence on reproductive parameters in adulthood are limited. We evaluated the reproducers parameters of rats predisposed to low and high consumption and exposed to post-puberty ethanol differs from non-predisposed rats, with the dose-dependent response, if alcohol consumption is proportional between sexes and if high consumption parental impairs the development somatic and reproductive function on unexposed offspring. **Material and methods:** Rats Wistar and Wistar UCh (voluntary consumers) were distributed in Control - Wistar (C), low drinker - UChA (A), drinker - UChB (B) and no exposed to ethanol- unexposed UChB (SE). The A and B were exposed to 10% ethanol from 65 to 80 days of age. The UChA drink between 0.1 and 1.9 g ethanol/kg/day and the UChB more than 2 g ethanol/kg/day. The animals C, A, B, and SE were mated on 100 days. This study was conducted in two phases: 1st: analyzed of the effects of genetic predisposition and alcoholic dose on reproduction, in C, A, and B. Ethanol consumption, body weight, litter size, sex ratio of offspring, gestational parameters, reproductive organs, and sperm morphology were observed. 2nd: analyzed the effects of parental alcohol consumption on unexposed offspring. For the second phase, the UChB rats were divided in: parental group no exposure (SE) and parental group exposure to ethanol (B). The landmarks of physical development, reproductive organs (ovaries, uterus, testicles, epididymides, and accessory sex glands), estradiol (females), testosterone (males) in the juvenile, pubertal and adult phases, estrous cycle and sperm parameters were observed. **Results:** 1st: females A ingested greater amounts of ethanol. The body masses of A and B were lower. The sex ratio of the offspring not changed. The litter size and the gestational body mass were reduced in A and B. The reproductive organs were altered and increased of anomalous sperm in B. The body mass of A and B offspring was lower. 2nd: food consumption and body gain mass gestational of B were reduced compared to SE. The female and male offspring of B show a delay in the landmarks of physical development. The onset of puberty was delayed in both sexes. The mass of the reproductive organs and body weight was lower in B. Estradiol did not change in females, but testosterone was lower in males in the juvenile and pubertal phases. The sperm parameters were changed with an increase in anomalous sperm, a decrease in the sperm count and daily production, and an accelerated epididymal transit. **Conclusion:** Alcoholic consumption interferes in body mass and reproductive parameters in adulthood, with dose-response. The offspring are harmed by early parental exposure. Male offspring are more sensitive, as they were the most affected. Genetic predisposition, exposure to ethanol and alcoholic dose negatively influence the consumer reproduction and the development of unexposed offspring.

Keywords: alcohol; development; genetic predisposition; puberty; reproduction.

Capítulo 1

Introdução geral

O consumo de etanol, droga psicoativa mais ingerida do mundo, é um dos principais problemas de saúde pública e seu consumo prevalece entre a população jovem e adulta (HARDING et al., 2016; ASHOK et al., 2016). Embora tenha se associado o consumo alcoólico moderado à possíveis efeitos cardio e neuro-protetores (STAMPFER et al., 2005; UETA et al.; 2018), os potenciais danos da ingestão à saúde despertam a conscientização da sociedade quanto aos riscos do consumo (HARDING et al., 2016). Aproximadamente 4% das mortes globais foram atribuídas à ingestão, sendo o etanol causador de mais de 60 tipos de doenças. De acordo com a Incidência Global de Doenças, os tratamentos relacionados com o uso de etanol custam de 100 a 500 dólares por pessoa, representando mais de 20% dos gastos totais com cuidados e assistência à saúde e 72% dos custos indiretos pela perda de produtividade (REHM et al., 2009).

A idade, a quantidade ingerida, as características individuais e o contexto social e cultural do consumidor são variáveis relacionadas para as implicações do consumo alcoólico. A ingestão crônica suscitabiliza à dependência, ao câncer e ao descontrole cognitivo associado à violência ou morte (HHS, 2005). A interação entre gene, como a predisposição genética, e o meio ambiente potencializa para as desordens induzidas pela ingestão alcoólica (MESSAS; FILHO, 2004; BALDDIN et al., 2018).

Metabolismo do etanol

Os efeitos nocivos e toxicológicos do etanol no organismo humano são consequência de seu metabolismo que, dentre os variados fatores, podem ocasionar hipóxia no fígado, interações entre os metabólitos do etanol e os componentes celulares e aumento de fatores de necrose tumoral e espécies reativas de oxigênio (ERO), conduzindo ao estresse oxidativo (ZAKHARI, 2006). O etanol atravessa as membranas biológicas, por sua elevada capacidade de difusão. Sua distribuição é proporcional ao conteúdo relativo de água existente nos tecidos e o equilíbrio do etanol no plasma é alcançado rapidamente (CEDERBAUM, 2012). Dessa forma, as mulheres apresentam maior eliminação alcoólica, menor distribuição do etanol devido a maior proporção de gorduras, mantendo-o mais concentrado no organismo, e alcançam mais rapidamente altas concentrações de etanol plasmáticas (COLE-HARDING; WILSON, 1987; CEDERBAUM, 2012).

Após a ingestão alcoólica, ocorre a metabolização, sendo o fígado responsável por metabolizar aproximadamente 90% do etanol, enquanto 10% é excretado pelos pulmões, rins e suor (CEDERBAUM, 2012). A metabolização inicial ocorre no estômago, com isoformas da enzima álcool desidrogenase (ADH), convertendo etanol à acetaldeído e o fígado executa a maior parte da oxidação devido a extensa disponibilidade de ADH. Três vias estão envolvidas na metabolização: a ADH, o sistema de enzimas microssomais oxidativas (SEMO) e a catalase. A via

pela ADH é a principal delas e, quando sua atividade se encontra suprimida, ocorre a metabolização pelo SEMO, ativado pelo consumo crônico de etanol. A enzima catalase é a menos usual, localizada nos peroxissomos (ZAKHARI, 2006). Qualquer umas das vias origina o acetaldeído, substância altamente reativa e tóxica ao organismo, conduzindo à danos teciduais, formações de ERO e alteração nas reações de redução-oxidação das células hepáticas (ZAKHARI, 2006).

Na catalisação do acetaldeído à acetato pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH), é necessária a intermediação de carreadores de elétrons, NAD^+ , reduzido à NADH (ZAKHARI, 2006). Com a diminuição na proporção NAD^+/NADH , reações importantes como glicólise, ciclo do ácido cítrico, gliconeogênese e oxidação de ácidos graxos são inibidas (CEDERBAUM, 2012). O acetato, em excesso, pode aumentar o fluxo sanguíneo no fígado, afetar processos metabólicos e deprimir o sistema nervoso central (ZAKHARI, 2006).

Os efeitos do etanol na reprodução do consumidor e na descendência: estudos clínicos

O etanol é potente em ocasionar danos à reprodução. Aproximadamente 15% dos casais que tentam engravidar apresentam sinais de infertilidade, sendo o declínio no volume espermático ao longo dos anos associado às disfunções sexuais femininas fatores contribuintes (SHARLIP et al., 2002; SENGUPTA; DUTTA; KRAJEWSKA-KULAK, 2016). Sabe-se que os hábitos cotidianos, incluindo a dieta, a prática de exercícios físicos e a exposição ambiental, são moduladores do organismo (ASIMES et al., 2018). Nessa perspectiva, ressalta-se os prejuízos do uso de etanol e outras drogas à saúde humana, no entanto, seus efeitos sobre os parâmetros reprodutivos necessitam de maiores e constantes investigações (BARAZANI et al., 2014). O etanol pode interferir no eixo hipotálamo-hipófise-gônada/adrenal (HHG/HHA) e as gônadas diretamente, ter caráter epigenético e diminuir a expectativa de vida (CARTER et al., 2014; MASEMOLA et al., 2015; BALDDIN et al., 2018).

O consumo crônico feminino pode afetar de diversas maneiras a fertilidade, com ao menos uma desordem reprodutiva relatada em mais da metade das bebedoras frequentes (WILSNACK, 1984). O consumo excessivo associado às desordens ascende a relação da dose em amplificar os efeitos observados. Irregularidade menstrual, infertilidade, abortamento e parto prematuro foram maiores durante a alta ingestão alcoólica, enquanto o atraso no início da menopausa, suscetibilidade aumentada a endometriose e taxas diminuídas de engravidar associaram-se ao consumo independentemente da dose (EGGERT, THEOBALD; ENGFELDT, 2004; TANERI et al., 2016). O consumo alcoólico moderado também foi correlacionado com menor sucesso de inseminação artificial, menores taxas de fecundidade, com resposta dose-dependente no sexo

feminino, e redução na taxa de sucesso na fertilização *in vitro* quando ambos os parceiros consumiam etanol (ZAADSTRA et al., 1994; JENSEN et al., 1998; ROSSI et al., 2011).

A ingestão masculina também apresenta prejuízos notáveis à reprodução. A diminuição na concentração espermática, o aumento de espermatozoides defeituosos e as baixas concentrações de testosterona foram reportados pela primeira vez em alcoólatras, em 1985 (KUCHERIA; SAXENA; MOHAN, 1985). Além disso, Pajarinen e Karhunen (1994) encontraram parada parcial ou completa da espermatogênese em mais da metade dos consumidores crônicos. O consumo crônico conduz a desregulações hormonais e altera os parâmetros espermáticos, incluindo o volume, a contagem e a motilidade dos espermatozoides (MUTHUSAMI; CHINNASWAMY, 2005; HANSEN et al., 2012). Em contraste ao uso crônico, o uso moderado não se associou a qualidade espermática, mas ao aumento de testosterona (JENSEN et al., 2014). Enquanto a alta ingestão de etanol tem efeitos visíveis, doses baixas à moderadas ainda estão em debate (SANSONE et al., 2018).

A ingestão alcoólica materna ou paterna também pode comprometer a saúde dos filhos. A exposição intrauterina ao etanol pode prejudicar o desenvolvimento dos descendentes, sendo o volume, a concentração e a contagem espermática reduzida em homens expostos intrauterinamente devido a toxicidade dos metabólitos do etanol às células de Sertoli, efeito persistente na vida adulta (RAMLAU-HANSEN et al., 2010). Em consonância, foram encontradas maiores concentrações de testosterona em adolescentes (CARTER et al., 2014). Crianças e jovens expostos intrauterinamente apresentaram o dobro da incidência de dores de cabeça crônica, redução na massa corpórea e estatura e microcefalia palpebrais em neonatos (SILVA et al., 1981; ARRUDA, 2011).

O etanol causa modificações epigenéticas capazes de modular o fenótipo do organismo (FINEGERSH et al., 2015. ASIMES et al., 2018). Os mecanismos epigenéticos são influenciados pelos fatores ambientais e podem alterar os padrões de expressões nas células germinativas, conduzindo a hereditariedade entre as gerações (FINEGERSH et al., 2015). Dentre os mecanismos epigenéticos, foram evidenciados a hipometilação em indivíduos com síndrome alcoólica fetal, dado pelo consumo materno (MASEMOLA et al., 2015). A diminuição na distância anogenital de filhos de pais expostos ao etanol antes da concepção tem sido relacionada como consequência da epigenia (XIA et al., 2018).

Modelos experimentais

Por questões éticas, de extrapolação dos dados e alcance dos métodos, os estudos em humanos são limitados, sendo a solução parcial a utilização de modelos experimentais mais

próximos dentro da classe dos mamíferos, como ratos e camundongos. Embora os resultados devam ser interpretados com cautela devido a resposta dos modelos experimentais frente aos insultos oferecidos nos métodos empregados, ressaltando a importância de constatar o verificado em estudos clínicos (GABRIELSEN; TANRIKUT, 2015), as alterações reprodutivas decorrentes do consumo do etanol têm sido observadas nos modelos experimentais e nos humanos (ANDERSON et al., 1978; HANSEN et al., 2012; XIA et al., 2018).

Ratos predispostos ao consumo voluntário de etanol (UCh)

O consumo alcoólico crônico é caracterizado como doença poligênica com desordens relacionadas ao uso (EDENBERG et al., 2019). Ratos Wistar da variedade UCh (*Universidad de Chile*), UChA e UChB, são bebedores voluntários de baixa e alta dose de etanol, respectivamente. Foram originados na Universidade do Chile, se reproduzem há mais de 50 anos e expuseram o conceito da herdabilidade e da predisposição genética ao consumo do etanol (MARDONES; SEQUOIA-RIQUELME, 1953). São considerados modelos experimentais adequados para as investigações entre o consumo e seus efeitos, inclusive sobre os parâmetros reprodutivos (MENDES et al., 2011, AMORIM et al., 2011; POPOOLA; NIZHNIKOV; CAMERON, 2017).

Os efeitos do etanol na reprodução do consumidor e na descendência: estudos experimentais

Os parâmetros reprodutivos dos modelos experimentais também são impactados pela exposição alcoólica aguda ou crônica. Em roedores fêmeas, a maturação sexual foi tardia, sendo suprimida a secreção do hormônio luteinizante, LH (SRIVASTAVA et al., 2018). Foram ressaltadas alterações na ciclicidade, aumento do estradiol e diminuição do fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1, IGF-1 (EMANUELE et al., 2001). Em machos, as células responsáveis pela diferenciação, nutrição e manutenção das células germinativas (Sertoli) e pela produção de testosterona (Leydig) foram afetadas pelo consumo com interferência na via neuroendócrina, bloqueando a secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (OREMOSU; AKANG, 2015; FIGUEIRO et al., 2017). Além disso, a redução da preferência sexual pelas fêmeas seguida de feminização por aumento da aromatização da testosterona em estradiol foi constatado em machos bebedores (WATABE; ENDO, 1994; PUROHIT, 2000). Os parâmetros espermáticos são afetados pelo desequilíbrio das taxas hormonais e da modificação de expressão gênica do GnRH e seus receptores testiculares. Essas alterações refletem sobre a espermatogênese e a maturação dos espermatozoides (OREMOSU; AKANG, 2015).

A ingestão alcoólica gestacional ou concepcional pode reduzir o tamanho da ninhada e aumentar a taxa de mortalidade das progênes, porém os resultados são controversos quanto a proporção sexual, com estudos limitados e não relacionados com o consumo precoce e a fertilidade na vida adulta (ANDERSON et al., 1978; CICERO et al., 1994; VAGLENOVA; PETKOV, 1998; LIANG et al., 2014). Embora o consumo não afete o acasalamento, pode estender o período de latência ejaculatória e interferir nos parâmetros espermáticos (CICERO et al., 1994; WARD et al., 1996).

O consumo alcoólico durante a gestação ressalta efeitos sobre o desenvolvimento dos descendentes. A teratogenicidade do etanol em progênes expostas intrauterinamente induziu menor massa corpórea e dos órgãos, modificações no padrão de transcrição dos genes e risco aumentado de mutagênese (BADR; BADR, 1975; MURILLO-FUENTES et al., 2001; KAMINEN-AHOLA et al., 2010; AN; ZHANGH, 2013). Em adição, aumentou a suscetibilidade da prole em consumir o etanol e outras drogas ao longo da vida (PFINDER; LIEBG; FELDMANN, 2014). O baixo consumo gestacional também pode interferir no desenvolvimento dos descendentes com efeitos pronunciados sobre as funções cognitivas, reduzindo a aprendizagem e memória, além de diminuir a expectativa de vida da prole (VAGLENOVA; PETKOV, 1998).

Tem se ressaltado metilações de genes espermáticos paternos pela exposição alcoólica (LIANG et al., 2014). O consumo paterno durante a pré e pós-puberdade conduziu a genes hipotalâmicos metilados nos descendentes, região responsável pelo comportamento social e resposta ao estresse (ASIMES et al., 2017, 2018). Dessa forma, o consumo crônico durante a maturação sexual ocasiona efeitos duradouros e negativos no eixo HHA e altera a expressão gênica nos gametas, potencializando os efeitos patológicos à descendência (PRZYBYCIEN-SZYMANSKA et al., 2011; ASIMES et al., 2017).

Referências

AMORIM, J. P., CHUFFA, L. G., TEIXEIRA, G. R., MENDES, L. O., FIORUCI, B. A., MARTINS, O. A., MARTINEZ, F. E. Variations in maternal care alter corticosterone and 17beta-estradiol levels, estrous cycle and folliculogenesis and stimulate the expression of estrogen receptors alpha and beta in the ovaries of UCh rats. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 9, n. 1, p. 160. 2011.

ANDERSON, R. A.; BEYLER, B.S.; ZANEVELD, L. J. D. Alterations of male reproduction induced by chronic ingestion of ethanol: development of an animal model. **Fertility and sterility**, v. 30, n. 01, p. 103- 105, 1978.

AN, L.; ZHANG, T. Spatial cognition and sexually dimorphic synaptic plasticity balance impairment in rats with chronic prenatal ethanol exposure. **Behavioral Brain Research**, v. 256, p. 564-574, 2013.

ARRUDA, M. C.; GUIDETTI, V.; GALLI, F.; ALBUQUERQUE, R. C. A. P. A.; BIGALI, M. A. Tabagismo e ingestão alcoólica pré-natal estão associados à cefaleia crônica diária na infância: um estudo de base populacional. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 69, n. 1, 2011.

ASHOK, J.; SRIRAM, C. S.; PANDEY, S.; CHOUBEY, P.; RAJPUT, P.; SAROHA, B.; BEZBARUAH, K. B.; LAHKARA, M. Epigenetic Modifications, Alcoholic Brain and Potential Drug Targets. **Annals of Neuroscience**, v. 23, n. 4, p. 246–260, 2016.

ASIMES, A.; KIM, C. K.; CUARENTA, A.; AUGER, A. P.; PAK, T. R. Binge Drinking and Intergenerational Implications: Parental Preconception Alcohol Impacts Offspring Development in Rats. **Journal of the Endocrine Society**, v. 2, n. 7, p. 672–686, 2018.

ASIMES, A.; TORCASO, A.; PINCETI, E.; KIM, C. K.; ZELEZNIK-LE, N. J.; PAK, T. R. Adolescent binge-pattern alcohol exposure alters genome-wide DNA methylation patterns in the hypothalamus of alcohol-naïve male offspring. **Alcohol**, v. 60, p. 179–189, 2017.

BADR, F. M.; BADR, R. S. Induction of dominant lethal mutation in male mice by ethyl alcohol. **Nature**, v. 253, p. 134-136, 1975.

BALDDIN, J.; BERGLUND, K. J.; BERGGREN, U.; WENNBERG, P.; FAHLKE, C. TAQ1A1 Allele of the DRD2 Gene Region Contribute to Shorter Survival Time in Alcohol Dependent Individuals When Controlling for the Influence of Age and Gender. A Follow-up Study of 18 Years. **Alcohol and Alcoholism**, v.53, p. 216–220, 2018.

BARAZANI, Y.; KATZ, B. F.; NAGLER, H. M.; STEMBER, D. S. Lifestyle, environment, and male reproductive health. **The Urologic clinics of North America**, v. 41, n. 1, p. 55–66, 2014.

CARTER, R. C.; JACOBSON, J. L.; DODGE, N. C., GRANGER, D. A.; JACOBSON, S. W. Effects of prenatal alcohol exposure on testosterone and pubertal development. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 38, n. 6, p.1671-1690, 2014.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Normativas do CONCEA. 2015, 221 p. Disponível em: < <http://www.sindan.org.br/sd/img/outros/concea.pdf>>. Acesso em 18 de maio de 2018.

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

CICERO, T. J.; LYNNO' CONNOR, B. N.; ADAMS, M. L.; SEWING, B. N.; MEYER, R. Acute alcohol exposure markedly influences male fertility and fetal outcome in the male rat. **Life Sciences**, v. 55, p. 901-910, 1994.

COLE-HARDING, S.; WILSON, J. R. Ethanol metabolism in men and women. **Journal of Studies on Alcohol**, v. 48, n. 4, p. 380–387, 1987.

DEPARTAMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS). **Dietary Guidelines for Americans: Alcoholic Beverages**, 2005. Disponível em: <<https://health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/default.htm>>. Acesso em 25 de fevereiro de 2018.

EDENBERG, H. J.; GELERNTER, J.; AGRAWAL, A. Genetics of Alcoholism. **Current Psychiatry Reports**, 2019.

EGGERT, J.; THEOBALD, H.; ENGFELDT, P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. **Fertility and Sterility**, v. 81, n. 2, p. 379–383, 2004.

EMANUELE, N. V.; LAPAGLIA, N.; STEINER, J.; KIRSTEINS, L.; M. A. Effect of Chronic Ethanol Exposure on Female Rat Reproductive Cyclicality and Hormone Secretion. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 25, n. 7, p. 1025–1029, 2001.

FIGUEIRO, F. D.; BISPO, A. C. C.; GUARIDO, K. L.; MARIANNO, P.; COSTA, G. A.; MORIMOTO, H. K.; SALLES, M. J. S. Effect of alcoholic beverages on progeny and reproduction of mice. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 4, p. 1-8, 2017.

FINEGERSH, A.; ROMPALA, G. R.; MARTIN, D. I.; HOMANICS, G. E. Drinking beyond a lifetime: New and emerging insights into paternal alcohol exposure on subsequent generations. **Alcohol**, v. 9, n. 5, p. 461-470, 2015.

GABRIELSEN, J. S.; TANRIKUT, C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. **Andrology**, v. 4, n.4, p. 648–661, 2015.

HANSEN, M. L.; THULSTRUPA, A.M.; BONDE, J. P.; OLSENC, J.; HAKONSENA, L.B.; RAMLAU-HANSEN, C.H. Does last week's alcohol intake affect semen quality or reproductive hormones? A cross-sectional study among healthy young Danish men. **Reproductive Toxicology**, v. 34, p. 457–462, 2012.

HARDING, S. M.; MOLLÉ, N.; REYES-FONDEUR, L.; KARANIAN, J.M. The Effects of Repeated Forced Ethanol Consumption During Adolescence on Reproductive Behaviors in Male Rats. **Alcohol**, v. 55, p. 61-68, 2016.

JENSEN, T. K.; GOTTSCHAU, M.; MADSEN, J. O. B.; ANDERSSON, A. M.; LASSEN, T. H.; SKAKKEBAEK, N. E.; SWAN, S. H.; PRISKORN, L.; JUUL, A.; JORGENSEN, N. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. **British Medical Journal Open**, 2014.

JENSEN, T. K., HJOLLUND, N. H. I., HENRIKSEN, T. B., SCHEIKE, T., KOLSTAD, H., GIWERCMAN, A., ERNST, E.; BONDE, J. P.; SKAKKEBEL, N.; OLSEN, J. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. **British Medical Journal**, v. 317, p. 505-510, 1998.

KAMINEN-AHOLA, N.; AHOLA, A., MAGA, M.; MALLITT, K. A.; FAHEY, P., COX, T. C.; WHITELA, W. E., CHONG, S. Maternal ethanol consumption alters the epigenotype and the phenotype of offspring in a mouse model. **PLoS Genetic**.v. 15, n. 6, 2010.

KUCHERIA, K.; SAXENA, R.; MOHAN, D. Semen analysis in alcohol dependence syndrome. **Andrologia**, v. 17, n.6, p.558-63, 1985.

LIANG, F.; DIAO, L.; LIU, J.; JIANG N.; ZHANG, J.; WHANG, H.; ZHOU W.; HUANG G.; MA D. Paternal ethanol exposure and behavioral abnormalities in offspring: associated alterations in imprinted gene methylation. **Neuropharmacology**, v. 81, p. 126-33, 2014.

MARDONES, J.; SEGOVIA-RIQUELME, N.; HEDERRA, A. Heredity of experimental alcohol preference in rats. II. Coefficient of heredity. **Quartely Journal of Studies on Alcohol**, v.4, p. 1-2, 1953.

MARDONES, J.; SEGOVIA-RIQUELMI, N. Thirty-two years of rats by ethanol preference: UChA and UChB strains. **Neurobehavioral Toxicology and Teratology**, v. 5, p. 171-178, 1983.

MASEMOLA, M. L.; MERWE, L. V., LOMBARD, Z.; VILJOEN, D.; RAMSAY, M. Reduced DNA methylation at the PEG3 DMR and KvDMR1 loci in children exposed to alcohol in utero: a South African Fetal Alcohol Syndrome cohort study. **Frontiers in Genetics**, v. 6, p. 1-12, 2015.

MENDES, L. O.; AMORIM, J. P. A.; TEIXEIRA, G. R.; CHUFFA, L. G. A.; FIORUCI, B. A.; PIMENTEL, T. A.; MELLO JR, W.; PADOVANI, C. R.; PEREIRA, S.; MARTINEZ, M; PINHEIRO, P. F. F.; OLIANI, S. M.; MARTINEZ, F. E. Mast cells and ethanol consumption: interactions in the prostate, epididymis and testis of UChB Rats, **American jornal of Reproductive Immunology**, v. 66, n. 3, p.170-8, 2011.

MESSAS G. P; VALLADA FILHO, H. P. O papel da genética na dependência do etanol. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, p. 01-08, 2004.

MURILLO-FUENTES, L.; ARTILLO, R.; CARRERAS, O.; MURILLO, L. Effects of maternal chronic alcohol administration in the rat: lactation performance and pup's growth. **European Journal of Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 147-154, 2001.

MUTHUSAMI, K. R.; CHINNASWAMY, P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. **Fertility and Sterility**, v. 84, n. 4, p. 919-924, 2005.

OREMOSU, A.; AKANG, E. Impact of Alcohol on Male Reproductive Hormones, Oxidative Stress and Semen Parameters in Sprague-Dawley Rats. **Middle East Fertility Society Journal**, v. 11, 2015.

PAJARINEN, J. T.; KARHUNEN, P. J. Spermatogenic arrest and 'Sertoli cell-only' syndrome-common alcohol-induced disorders of the human testis. **Internacional Journal of Andrology**, v. 7, n.6, p. 292-299, 1994.

PFINDER, M.; LIEBG, S.; FELDMANN, R. Adolescents' Use of Alcohol, Tobacco and Illicit Drugs in Relation to Prenatal Alcohol Exposure: Modifications by Gender and Ethnicity. **Alcohol and Alcoholism**, v. 49, n. 2, p. 143-153, 2014.

POPOOLA, D. O.; NIZHNIKOV, M. E.; CAMERON, N. C. Strain-specific programming of prenatal ethanol exposure across generations. **Alcohol**, v. 60, p. 191-199, 2017.

PRZYBYCIEN-SZYMANSKA, M. M.; MOTT, N. N.; PAUL, C. R.; GILLESPIE, R. A.; PAK, T. R. Binge-Pattern Alcohol Exposure during Puberty Induces Long-Term Changes in HPA Axis Reactivity, **Plos One**, v. 6, n. 4, 2011.

PUROHIT, T. Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review. **Alcohol**, v. 22, pp. 123 -127, 2000.

RAMLAU-HANSEN, C. H., TOFT, G., JENSEN, M. S., STRANDBERG-LARSEN, K., HANSEN, M. L., & OLSEN, J. Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. **Human Reproduction**, v. 25, n. 9, p. 2340- 2345, 2010.

REHM, J.; MATHERS, C.; POPOVA, S.; THAVORNCHAROENSAP, M.; TEERAWATTANANON, Y.; &PATRA, J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. **The Lancet**, v. 373, n. 9682, p. 2223–2233, 2009.

ROSSI, B. V.; BERRY, K. F.; HORNSTEIN, M. D.; CRAMER, D. W.; EHRLICH, S.; MISSMER, S. A. Effect of Alcohol Consumption on In Vitro Fertilization. **Obstetrics & Gynecology**, v. 117, n.1, p.136–142, 2011.

SANSONE, A.; DI DATO, C.; DE ANGELIS, C.; MENAFRA, D.; POZZA, C.; PIVONELLO, R.; ISIDORI, A.; GIANFRILLI, D. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 16, n. 3, 2018.

SENGUPTA, P.; DUTTA, S.; KRAJEWSKA-KULAK, E. The Disappearing Sperms: Analysis of Reports Published Between 1980 and 2015. **American Journal of Men's Health**, v. 11, n. 4, p. 1279–1304, 2016.

SHARLIP, I. D.; JAROW, J. P.; BELKER, A. M.; LIPSHULTZ, L. I.; SIGMAN, M.; THOMAS, A. J.; SCHLEGEL, P. N.; HOWARDS, S. S.; NEHRA, A.; DAMEWOOD, M.D.; OVERSTREET, J. W.; SADOVSKY, R. Best practice policies for male infertility. **Fertility and Sterility**, v. 77, n.5, p. 873–882, 2002.

SILVA, A. V.; RONALDO LARANJEIRA, M.; DOLNIKOFF, H.; GRINFELD, J. M. Alcohol consumption during pregnancy and newborn outcome: A study in Brazil. **Neurobehavioral toxicology and teratology**, v. 3, n. 2, p.169-172, 1981.

SRIVASTAVA, V. K.; HINEY, J. K.; DEES, W. L. Alcohol Delays the Onset of Puberty in the Female Rat by Altering Key Hypothalamic Events. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 42, n. 7, p. 1166–1176, 2018.

STAMPFER, M.J.; KANG, J.H.; CHEN, J.; CHERRY, R.; GRODSTEIN, F. Effects of Moderate Alcohol Consumption on Cognitive Function in Women. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 3, p. 245-253, 2005.

TANERI, P. E.; KIEFTE-DE JONG, J. C.; BRAMER, W. M.; DAAN, N. M. P.; FRANCO, O. H.; MUKA, T. Association of alcohol consumption with the onset of natural menopause: a

systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 22, n. 4, p. 516–528, 2016.

UETA, C. B.; CAMPOS, J. C.; ALBUQUERQUE, R. P.; LIMA, M. L.; DISATNIK, M.; SANCHEZ, A. B.; CHEN, C. H.; MEDEIROS, M. H. G.; YANG, W.; MOCHLY-ROSEN, D.; FERREIRA, J. C. B. Cardioprotection induced by a brief exposure to acetaldehyde: role of aldehyde dehydrogenase 2. **Cardiovascular Research**, v. 114, p.1006–1015, 2018.

VAGLENOVA, J.; PETKOV, V. V. Fetal Alcohol Effects in Rats Exposed Pre- and Postnatally to a Low Dose of Ethanol. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 22, n.3, p. 691-103, 1998.

WARD, I. L.; WARD, B. O.; MEHAN, D.; WINN, R. J.; FRENCH, J. A.; HENDRICKS, S. E. Prenatal Alcohol and Stress Interact to Attenuate Ejaculatory Behavior, but Not Serum Testosterone or LH in Adult Male Rats. **Behavioral Neuroscience**, v. 110, n. 6, p. 1469-1477, 1996.

WATABE, T.; ENDO, A. Sexual Orientation of Male Mouse Offspring Prenatally Exposed to Ethanol. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 16, n. 1, pp. 25-29, 1994.

WILSNACK, S. C.; KLASSEN, A. D.; RICHARD, W. Drinking and Reproductive Dysfunction among Women in a 1981 National Survey. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 8, n. 5, p. 451- 458, 1984.

XIA, R.; JIN, L.; LI, D.; LIANG, H.; YANG, F.; CHEN, J.; YUAN, W.; MIAO, M. Association Between Paternal Alcohol Consumption Before Conception and Anogenital Distance of Offspring. **Alcohol Clinical Experimental Research**, v. 42, n. 4, p.735-742, 2018.

ZAADSTRA, B. M.; LOOMAN, C. W. N.; TE VELDE, E. R.; HABBEMA, J. D. F.; KARBAAT, J. Moderate drinking: no impact on female fecundity. **Fertility and Sterility**, v. 62, n.5, p. 948-954,1994.

ZAKARI, S. Overview: How Is Alcohol Metabolized by the Body? **Alcohol Metabolism and the Body**, v. 29, n. 4, 2006.

Conclusões

O consumo de etanol baixo e alto durante a pós-adolescência interfere nos parâmetros da reprodução na vida adulta, mesmo após a retirada do etanol, sendo acentuados os efeitos da ingestão excessiva. O maior consumo alcoólico feminino, dose-dependente, indica contribuição materna para os distúrbios nos descendentes. A predisposição alcoólica associada ao consumo de etanol baixo e alto pós-púbere diminui o ganho de massa corpórea e afeta a reprodução alterando os parâmetros maternos e reduzindo o tamanho da ninhada, contudo não interfere na proporção sexual. Os órgãos reprodutivos parentais, feminino e masculino, são prejudicados seguido de aumento de anormalidades espermáticas nos machos. O consumo parental também afeta a descendência não exposta ao atrasar o desenvolvimento físico e a instalação da puberdade, diminuir a distância anogenital, em machos, e o comprimento corpóreo, em ambos os sexos, e alterar o padrão alimentar e a função reprodutiva. Os órgãos reprodutivos, ovários, úteros, epidídimo e glândulas sexuais acessórias diminuíram, e aparentemente, os machos são mais sensíveis as respostas adaptativas, provavelmente devido a diminuição da testosterona. Nossos achados acentuam os prejuízos do consumo de etanol baixo e alto sobre os parâmetros do consumidor e da prole não exposta, com desordens duradouras observadas do neonato ao adulto. Os efeitos relatados, tanto no consumidor quanto nos descendentes não expostos, apresentam relação com a dose alcoólica ingerida na pós-adolescência. Acentuamos a importância dos hábitos cotidianos e da exposição ambiental durante a adolescência à vida adulta.