



Melatonina como possível terapia para reverter danos testiculares causados pelo desmame precoce

Melatonin as a possible therapy to reverse testicular damage caused by early weaning

La melatonina como posible terapia para revertir el daño testicular causado por el destete temprano

José Anderson da Silva Gomes¹, Renan Gabriel da Silva Ferreira¹, Maria Luísa Figueira de Oliveira¹, Jennyfer Martins de Carvalho¹, João Vitor da Silva¹, Aline Maria Rodrigues dos Santos¹, Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho¹, Carina Scanoni Maia¹, Bruno Mendes Tenorio¹, Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio¹.

RESUMO

Objetivo: Investigar a atividade da melatonina, como possível ferramenta no tratamento e reversão de danos causados ao tecido testicular. **Revisão bibliográfica:** A nutrição adequada no período crítico do desenvolvimento, a fase de lactação, tem um impacto profundo na maturação das estruturas e funções reprodutivas dos mamíferos. Já é descrito na literatura as complicações no desenvolvimento da criança que foram submetidas ao desmame precoce, este que induz um desequilíbrio nutricional na prole, desencadeando um quadro de estresse metabólico. Dentre todos os sistemas afetados, o sistema reprodutor pode ser acometido de forma aguda e crônica, levando inclusive a problemas na fertilidade. Nesse contexto, a melatonina, entra como um adjuvante da terapia nutricional no tratamento e reversão das complicações decorrentes da desnutrição. Isso é ocasionado devido às suas propriedades antioxidantes e de preservação da estrutura celular, da ação dos radicais livres produzidos a partir do estresse metabólico. **Considerações finais:** A melatonina por suas propriedades antioxidantes e de proteção celular, pode ser uma alternativa como tratamento para os danos causados pelo desmame precoce. Muito embora a literatura careça de trabalhos que comprovem essa hipótese.

Palavras-chave: Melatonina, Desmame Precoce, Testículo, Desnutrição.

ABSTRACT

Objective: To investigate the activity of melatonin, as a possible tool in the treatment and reversal of possible damage caused to testicular tissue. **Bibliographical review:** Adequate nutrition in the critical period of development, in the lactation phase, has a profound impact on the maturation of mammalian reproductive structures and functions. It is already described in the literature as complications in the child's development that were applied to early weaning, which induces a nutritional imbalance in the profile, triggering a condition of metabolic stress. Among all the affected systems, the reproductive system can be affected acutely and chronically, even leading to fertility problems. In this context, melatonin is an adjuvant to nutritional therapy in the treatment and reversal of complications resulting from malnutrition. This is caused due to its antioxidant properties and the preservation of cellular structure, from the action of radicals produced from metabolic stress. **Final considerations:** Melatonin, due to its antioxidant and cell protection properties, can be an alternative treatment for damage caused by early weaning. Even though the literature lacks work that proves this hypothesis.

Keywords: Melatonin, Early Weaning, Testis, Malnutrition.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la actividad de la melatonina, como posible herramienta en el tratamiento y reversión del daño causado al tejido testicular. **Revisión bibliográfica:** Una nutrición adecuada en el período crítico del desarrollo, en la fase de lactancia, tiene un profundo impacto en la maduración de las estructuras y funciones

¹ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife – PE.

reproductivas de los mamíferos. Ya se describe en la literatura como complicaciones en el desarrollo del niño que se aplicaron al destete temprano, lo que induce un desequilibrio nutricional en el perfil, desencadenando una condición de estrés metabólico. De todos los sistemas afectados, el sistema reproductivo puede verse afectado de forma aguda y crónica, llegando incluso a provocar problemas de fertilidad. En este contexto, la melatonina es un coadyuvante de la terapia nutricional en el tratamiento y reversión de las complicaciones derivadas de la desnutrición. Esto se debe a sus propiedades antioxidantes y a la preservación de la estructura celular, por la acción de los radicales producidos por el estrés metabólico. **Consideraciones finales:** La melatonina, por sus propiedades antioxidantes y de protección celular, puede ser un tratamiento alternativo para los daños causados por el destete precoz. Aunque la literatura carece de trabajos que prueben esta hipótesis.

Palabras clave: Melatonina, Destete Temprano, Testículos, Desnutrición.

INTRODUÇÃO

A desnutrição ainda é considerada um grave problema de saúde pública, devido justamente aos seus efeitos nos mais variados sistemas orgânicos, que ocasionam uma série de anomalias que cursam com problemas de saúde, em especial das crianças. Dentre os diversos modelos usados para estudar a desnutrição, o desmame precoce vem ganhando destaque devido a conduta que vem sendo apresentada pela sociedade. As necessidades nutricionais do lactente são atendidas exclusivamente pelo leite materno e quando há uma ruptura dessa interação é esperado que ocorra injúrias nos sistemas fisiológicos dessa criança, que ainda está em desenvolvimento (SANTOS SAA, et al., 2019).

Insultos nutricionais ocasionam a produção excessiva de radicais livres e a depleção acentuada de defesas antioxidantes (SILVA GSM, 2016). Nessas situações, há agressão celular, tecidual e apoptose, que são decorrentes da atividade de compostos como o óxido nítrico (NO) e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), bem como outros radicais de oxigênio. Além disso, citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, interleucinas e prostaglandinas também são produzidas (PEREIRA N, et al. 2015). A suplementação com componentes com características antioxidantes, como a melatonina (MEL), pode auxiliar na promoção da saúde e ter um efeito protetor contra os processos oxidativos. Isso se deve pela atividade de atrasar ou inibir a oxidação de um substrato oxidável, protegendo as células sadias do organismo contra a ação oxidante dos radicais livres (BAGANHA SC, 2018).

A melatonina (MEL) é uma molécula anfífilica com capacidade de atravessar a barreira hematotesticular e é sintetizada pela glândula pineal. Além de modular os ritmos endógenos sincronizados, como os ciclos circadianos e sazonais, também atua como agente redutor da oxidação durante o período neonatal, interferindo nos processos da histogênese (TUZCU M e BAYDAS G, 2006). Dentre os sistemas afetados o reprodutor é um dos que mais sofrem, devido a produção de radicais livres e depleção das defesas antioxidantes. Isso acarreta danos celulares e teciduais, que culminam em mal funcionamento do sistema e posteriormente patologias. Sendo a melatonina um hormônio que apresenta propriedades antioxidantes e citoprotetoras, é esperado que ela demonstre um potencial em reverter os danos causados pelos insultos nutricionais ocasionados pelo desmame precoce (BAGANHA SC, 2018). Dessa forma, a melatonina poderia ser estudada como uma possível terapia para esse distúrbio. Por isso, diante das evidências da literatura, o presente artigo teve como objetivo investigar se a melatonina poderia ser utilizada ferramenta no tratamento e reversão de danos causados ao tecido testicular.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aleitamento materno e sua importância no desenvolvimento do neonato

O estado de saúde e a susceptibilidade de um indivíduo desenvolver doenças longevas, é determinado logo nos primeiros anos de vida. Logo após o nascimento, a alimentação através do aleitamento materno é de extrema importância para o desenvolvimento físico e psíquico do neonato (AGOSTI M, et al., 2017). A dieta rica em compostos nutritivos presente no leite, até os primeiros dois anos de vida, modulam processos de adaptação do metabolismo, causando modificações fisiológicas no organismo, tendo papel crucial na programação e desenvolvimento metabólico, endócrino, imunológico, neural e psicológico (ESTEBAN-CORNEJO I, et al., 2017).

Em decorrência de tantos benefícios, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a alimentação do lactente seja feita exclusivamente pelo leite materno até os seis meses de vida, a partir desse momento; pode-se introduzir alimentos sólidos que tem por função complementar o aleitamento em decorrência da grande demanda energética da criança (WHO, 2020).

No Brasil, cerca de 97% das crianças iniciam a amamentação nas primeiras horas de vida. Ela é uma prática que leva à prevenção de mais de seis milhões de mortes de crianças a cada ano, em todo o mundo. Como bem descrito na literatura, o leite materno é o melhor alimento que a mãe pode ofertar para o lactente; tendo como base isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Ministério da Saúde (MS) do Brasil e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomendam a amamentação exclusiva durante os primeiros seis meses de vida, devendo ser complementada até os dois anos (SILVA RA, et al., 2015).

O leite materno é uma substância ativa que serve não só para a nutrição como para a proteção do recém-nascido, ele garante uma série de benefícios tanto para a mãe como para o lactente. Para a mãe, ele proporciona o rápido emagrecimento pós-parto, reduz as chances do desenvolvimento de câncer de útero e de mama. Já para o neonato, o leite atua como proteção contra doenças infecciosas, alergias, diarreias, redução significativa de morbidades e mortalidades, desnutrição e auxilia no aumento do vínculo de mãe e filho (SILVA LML, et al., 2018).

As substâncias presentes no leite materno desempenham um papel importante no desenvolvimento do metabolismo do neonato, por isso, a amamentação se faz tão importante. As proteínas presentes no leite, como a IgA e IgG, participam ativamente da imunidade passiva do recém-nascido e possibilitam a maturação do epitélio gastrointestinal (SANTOS SAA, et al., 2019). Os lipídios são as principais fontes de energia, participam no metabolismo cerebral e no transporte de vitaminas e hormônios lipossolúveis. Os carboidratos, em especial a Lactose, é responsável pela absorção de cálcio e ferro, colonização intestinal por *Lactobacillus bifidus* e proteção intestinal (OLIVEIRA CS, et al., 2019). As vitaminas fazem parte do processo de defesa do neonato contra agentes infecciosos como vírus e bactérias e por fim, a lactoferrina que atua no crescimento de vários tipos celulares do sistema imune, bem como estimula a produção de anticorpos na resposta imune humoral (SILVA DIS, et al., 2020).

Restrição proteica materna e sua relação na reprodução masculina

Apesar de alguns efeitos da restrição proteica estarem relacionados diretamente com alterações na disponibilidade do substrato, vários outros são mediados por efeitos hormonais, podendo estes, modificar o desenvolvimento de tecidos fetais específicos durante as fases mais críticas da gestação, levando a mudanças prolongadas na síntese hormonal ou ainda na sensibilidade do organismo aos hormônios (RINALDI JC, et al., 2018). Estudos demonstraram que ratos submetidos a condições adversas em sua dieta, como a exemplo da restrição proteica materna durante o decorrer da gestação e lactação, apresentaram significativo aumento ou diminuição da secreção dos hormônios luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH), testosterona, aldosterona e estradiol, o que pode repercutir significativamente sobre órgãos e funções do sistema reprodutor (SATHISHKUMAR K, et al., 2012).

Trabalhos epidemiológicos juntamente com pesquisas experimentais, em animais e humanos, fizeram a constatação de que os efeitos da restrição proteica materna sobre os aspectos reprodutivos, especialmente os masculinos, são relativamente escassos quando comparados àqueles que abordam os aspectos da síndrome metabólica. Em contrapartida, dados da literatura demonstram que este modelo experimental levou não só a alterações testiculares, prostáticas e espermáticas; bem como a problemas no desenvolvimento da puberdade em animais adultos, os quais suas mães sofreram restrição proteica (SANTOS SAA, et al., 2019).

Nos estudos sobre as alterações espermáticas, observou que a restrição proteica materna provocou modificações associadas especialmente às funções do epidídimo, como a viabilidade, concentrações espermáticas e motilidade, além de aumentar a quantidade de espermatozoides com alterações morfológicas (em especial, na cauda e peça intermediária) bem como a presença de gota citoplasmática. Dessa maneira, apesar dos trabalhos mostrarem que a restrição proteica exerce efeitos adversos em relação às funções epididimárias, muito pouco se sabe em relação aos efeitos a nível testicular (CAVARIANI MM, 2019).

Desmame precoce

A definição de desmame precoce se dá como a inserção de qualquer outro tipo de alimento na dieta de uma criança a qual estava em um regime de aleitamento materno exclusivo. O período de desmame é considerado desde a introdução de outro alimento até a supressão completa do leite materno. Independente do motivo que levaram a essa mudança na dieta do lactente, tem-se um caso de desmame precoce (RODRIGUES NA, et al., 2014).

A interrupção completa da amamentação e a introdução precoce de outros alimentos na dieta da criança está correlacionado a consequências danosas à saúde do neonato, como o contato com proteínas estranhas provenientes da exposição precoce a agentes infecciosos e danos no processo de digestão. O prejuízo do desmame precoce também se estende à mãe que perde a contracepção natural, bem como fica mais predisposta a desenvolver câncer de mama e de ovário (MEDEIROS VPB, et al., 2018).

Outro problema que decorre da inserção de uma dieta complementar, se deve ao aumento de morbidades e mortalidade decorrentes da baixa ingestão de anticorpos e imunoglobulinas presentes no leite materno; além do alto risco de oferecer alimentos contaminados ao neonato (HERRING CM, et al., 2018). Quando a mulher realiza o desmame, há uma agressão do metabolismo do lactente, pois desvincula-se a fonte nutricional e comportamental do neonato (PATEL MS, et al., 2011). Dessa forma é imprescindível que se tenha estudos que possam correlacionar as consequências que se tem do DP e o desenvolvimento saudável do neonato.

Tanto estudos experimentais, quanto epidemiológicos vêm demonstrando que situações nutricionais e de estresse durante os primeiros 2 anos de vida da criança, podem levar a alterações prejudiciais a longo prazo na saúde, que podem seguir até a vida adulta (PENDECOST M e ROSS F, 2019). Essas alterações participam na progressão de diversas doenças, podendo-se citar a diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e ansiedade (ILCHMANN-DIOUNOU H, et al., 2019).

Nos estudos em que animais foram submetidos ao modelo de DP; foi relatado que os animais desmamados no dia pós-natal 15 por separação física das mães estavam mais propícios a optarem por dietas ricas em gorduras quando comparados aos animais desmamados no dia pós-natal 30. Outras observações feitas, foram que, os animais submetidos ao DP tiveram aumento da agressividade, aumento da ansiedade e uma queda drástica no desempenho cognitivo (AHOLA MK, et al., 2017). Também é bem descrito na literatura que o DP é capaz de alterar padrões fisiológicos como o comprimento, peso, gordura, glicemia, níveis de insulina bem como o índice de resistência à insulina em ratos (LIMA APC, et al., 2018). Esses achados apresentam extrema relevância, pois demonstra como o organismo está sujeito a complicações fisiológicas que podem levar a patologias em decorrência do desmame precoce.

Desmame precoce e sistema reprodutor

A compreensão das implicações da alimentação sobre os períodos da gestação é essencial para os estudos na área de toxicologia da reprodução e da embriologia. Pesquisas na área de embriologia, já consideram a restrição alimentar, como sendo uma distorção nos resultados obtidos com drogas que modificam o apetite dos animais (TERRY KK, et al., 2005).

Já são numerosos os estudos que demonstram a restrição alimentar como um interferente na longevidade, muito embora, poucos sejam as pesquisas sobre o efeito da restrição quantitativa na reprodução. O desenvolvimento folicular, a ovulação, a fertilização, o desenvolvimento embrionário, desde a implantação até a lactação, são estritamente controlados por hormônios e por conseguinte são necessários mais estudos sobre os processos que os interferem (MAZETI CM e FURLAN MMDP, 2008).

Na literatura já se tem trabalhos que vem verificando os efeitos a longo prazo da restrição nutricional durante a gravidez e lactação, sobre o desenvolvimento sexual e suas funções reprodutivas da prole na vida adulta, em especial na morfologia do epidídimo e qualidade espermática (ZAMBRANO E, et al., 2005). O estado nutricional é um fator importante para o desenvolvimento saudável do início da puberdade e consequentemente das funções reprodutivas (LÉONHARDT M, et al., 2003).

Estudos também têm evidenciado uma relação entre o atraso do crescimento intrauterino ocasionado por restrição alimentar e o desenvolvimento da puberdade de machos e fêmeas, o que evidencia mudanças no início e avanço da puberdade. Muito embora, a relação entre o atraso do crescimento intrauterino e os mecanismos que controlam o início da puberdade não tenha sido completamente elucidada. Sabe-se que uma restrição nutricional severa, controlada por mecanismos placentários, pode modificar o desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-gônada no feto, o que desfavorece e atrasa o início da puberdade (GUZMÁN MGA, et al., 2006).

Outras pesquisas demonstraram que camundongos adultos que foram submetidos à restrição alimentar de 30% durante um período de 8 semanas tiveram uma redução significativa de 42% na concentração de testosterona sérica, também houve uma diminuição de 27% na massa testicular e um aumento na taxa de apoptose que pode ser a responsável pela diminuição testicular ocorrida em resposta a restrição alimentar (TOLÊDO FC, et al., 2010).

O sistema endócrino é um dos mais afetados quando se fala dos efeitos da nutrição no organismo. Alterações nos níveis de testosterona, corticosterona, LH, FSH e estradiol foram relatadas tanto nas mães quanto na prole submetidas a restrição alimentar. Também há estudos relatando a redução no peso testicular do feto de ratas submetidas à restrição alimentar ou proteica durante a prenhez e aumento na expressão de receptores andrógenos no órgão (TEIXEIRA CT, et al., 2007). Houve ainda estudos que demonstraram uma diminuição no número de células de Sertoli em animais adultos que sofreram desnutrição alimentar durante a vida fetal (TOLÊDO FC, et al., 2010).

Melatonina e sistema reprodutor masculino

A melatonina é uma indolamina produzida pela glândula pineal e que apresenta propriedades antitumorais, citoprotetoras e antioxidantes devido a sua atividade imunomoduladora contra degeneração celular, além de participar no processo de secreção de vários hormônios. Ela exerce fundamental importância em uma diversidade de funções no organismo, a regulação dos ritmos circadianos associados às atividades visuais, reprodutivas, neuroendócrinas, cerebrovasculares e ações neuroimunes. Esta indolamina desempenha um papel crítico na atividade reprodutiva e implantação do blastocisto em uma variedade de espécies de mamíferos (REITER RJ, et al., 2007). Além disso, estudos já indicaram que há uma transferência, através da placenta e do leite, de melatonina da mãe para o feto durante a gravidez e lactação (COSTA MAS, et al., 2021).

Estudos preliminares informaram que a melatonina pode ser considerada uma droga antiestrogênica, uma vez que, pode interferir nos receptores de estrogênio. Além disso, atua na síntese de estrogênio, através da inibição da enzima aromatase que controla sua conversão a partir de seus precursores androgênicos, alterando o processo de desenvolvimento do folículo e implantação do blastocisto (TENORIO FCAM, et al., 2015). Trabalhos identificaram a expressão de receptores para melatonina MT1 e MT2 nos tecidos reprodutivos humanos, incluindo o epitélio mamário, miométrio, ovário, células granulo-lúteas, bem como testículo, hipotálamo e hipófise. (SLOMINSKI A, et al., 2008). Além disso, a melatonina causa mudanças estacionais nas taxas de fertilização, concentração de esperma, condensação de cromatina no esperma e qualidade do embrião (SINGH M e JADHAV HR, 2014).

A atividade gonadal também vai sofrer modificações na sua regulação, uma vez que, a melatonina causa alterações na secreção de FSH e LH. A exemplo de um estudo em que ovelhas prenhas foram mantidas em constante luz por 138 dias, fazendo com que houvesse uma diminuição nas concentrações de melatonina e um aumento expressivo da atividade metabólica nos órgãos reprodutores. Além disso, ovelhas prenhas que sofreram pinealectomia e foram tratadas com melatonina tiveram alteração no parâmetro diário de movimentos respiratórios do feto, o que pode ser um indicativo de que informações fotoperiódicas podem fornecer ao feto variações circadianas através da melatonina advinda da mãe (TAMURA H, et al., 2008).

A 125I-melatonina, um radioligante biologicamente ativo, propiciou estudos para avaliar as ações diretas da melatonina no testículo. A presença de receptores de melatonina foi documentada no testículo de rato, pato, codorna, galo e hamster dourado. Também foi descrita a síntese testicular de melatonina, como

resultado da presença e atividade das enzimas responsáveis pela transformação de 5-hidroxitriptamina na melatonina, em especial no compartimento intersticial (FRUNGIERI MB, et al., 2005). Estudos demonstraram que a atividade espermatogênica e androgênica, em ratos que tiveram uma injeção diária de melatonina exógena foi alterada, demonstrando dessa forma que a MEL interfere na atividade gonadal em espécies que dependem do fotoperíodo. Os resultados deste estudo permitiram estabelecer que a MEL promove um desenvolvimento anormal da espermatogênese, bem como a diminuição na produção de testosterona in vivo e in vitro. As explicações se dariam pelo baixo número de locais de ligação de hCG / LH e redução de LH sérico, que levaria a diferenciação testicular e a capacidade funcional das Células de Leydig (OLIVARES NA, et al., 1989; DO NASCIMENTO RP, et al., 2022).

Pesquisas realizadas in vitro, utilizando secções testiculares e células de Leydig purificadas, evidenciaram que a melatonina bloqueia a produção de testosterona, modulando localmente a função testicular independente da atividade hipofisária. Esse efeito inibitório da melatonina estaria relacionado a um feedback negativo exercido sobre a expressão da proteína StAR e enzimas-chave na síntese de esteroides, levando ao bloqueio da produção de CAMP e testosterona (FRUNGIERI MB, et al., 2005). Trabalhos demonstraram que a exposição de animais, a curtos períodos de luz gerou uma maior produção de di-hidrotestosterona, que o detectado em células de Leydig de animais mantidos em fotoperíodo normal. Foi então determinado que a expressão da enzima 5 α redutase 1, responsável pela conversão da testosterona em di-hidrotestosterona, teve significativo aumento em células de Leydig de hamsters com restrição de luz, mas que foram injetados melatonina. Por conseguinte, a melatonina teve papel essencial no auxílio da conversão de andrógenos 5 α -não-reduzidos em esteroides 5 α -reduzidos, em hamsters que foram expostos ao curto fotoperíodo, consequentemente, fez o controle na produção de di-hidrotestosterona (FRUNGIERI MB, et al., 2005).

Estudos realizados em camundongos com hiperlipidemia, uma doença que altera a estrutura testicular, decorrente do espessamento nas paredes dos túbulos seminíferos; bem como da presença de células germinativas com citoplasma eletrodensos, indicou que a melatonina reduziria o dano local causado ao testículo, melhorando dessa forma a histopatologia e diminuindo os eventos apoptóticos em células germinativas (ZHANG Y, et al., 2012). Em outro trabalho, foi observado que, camundongos que apresentavam lesão testicular induzida por ciclofosfamida, o tratamento com melatonina reduziu drasticamente a toxicidade estimulada por esta droga no processo de espermatogênese. Assim, a melatonina desempenharia um papel protetor ante a peroxidação lipídica, devido às suas propriedades antioxidantes (CHABRA A, et al., 2013; ROSA JL, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dada as colocações apresentadas nesse trabalho, vimos que, o quadro de desnutrição ocasionado pelo desmame precoce, causa danos a estrutura tecidual dos testículos e de outros órgãos. Através de uma série de insultos que ocasionam em aumento de radicais livres, e consequentemente danos moleculares. Sendo a melatonina um hormônio com capacidade antioxidante e citoprotetora é suposto concluir que ela pode amenizar ou até mesmo reverter injurias causadas pelo quadro de desmame precoce. Dito isso, o tema estudado tem uma importância significativa, pois a preocupação com os hábitos alimentares e a saúde reprodutiva, encarregada pela manutenção das espécies, é crescente. Desta forma, estudos sobre o desmame precoce e as suas consequências sobre a prole, são extremamente necessários, visando justamente nos possíveis efeitos sobre o desenvolvimento reprodutivo.

REFERÊNCIAS

1. AGOSTI M, et al. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *La Pediatria Medica e Chirurgical*, 2017; 39(2).
2. AHOLA MK, et al. Early weaning increases aggression and stereotypic behaviour in cats. *Scientific Reports*, 2017; 7(1): 10412.

3. BAGANHA SC e PEREIRA EAA. Avaliação nutricional e o consumo de antioxidantes durante tratamento quimioterápico. 2018.
4. CAVARIANI MM. Efeitos da restrição proteica materna sobre o padrão vascular e expressão de proteínas no epidídimo de ratos Wistar machos em diferentes fases do desenvolvimento pós-natal. 2019.
5. CHABRA A, et al. Melatonin ameliorates oxidative stress and reproductive toxicity induced by cyclophosphamide in male mice. *Human & experimental toxicology*, 2014; 33(2): 185-195.
6. COSTA, Marcos Aurélio Santos da. Efeito da melatonina exógena no duodeno da prole de ratos Wistar submetidos ao desmame precoce. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. 2021.
7. DO NASCIMENTO RP, et al. A importância da melatonina na síndrome dos ovários policísticos: Uma revisão bibliográfica. *Research, Society and Development*, 2022; 11(6): e0911628483.
8. ESTEBAN-CORNEJO I, et al. A whole brain volumetric approach in overweight/obese children: Examining the association with different physical fitness components and academic performance. The ActiveBrains project. *Neuroimage*, 2017; 159: 346-354.
9. FRUNGIERI MB, et al. Direct effect of melatonin on Syrian hamster testes: melatonin subtype 1a receptors, inhibition of androgen production, and interaction with the local corticotropin-releasing hormone system. *Endocrinology*, 2005; 146(3): 1541-1552.
10. HERRING CM, et al. Impacts of maternal dietary protein intake on fetal survival, growth, and development. *Experimental Biology and Medicine*, 2018; 243(6): 525-533.
11. ILCHMANN-DIOUNOU H, et al. Early life stress induces type 2 diabetes-like features in ageing mice. *Brain, behavior, and immunity*, 2019; 80: 452-463.
12. LÉONHARDT M, et al. Effects of perinatal maternal food restriction on pituitary-gonadal axis and plasma leptin level in rat pup at birth and weaning and on timing of puberty. *Biology of reproduction*, 2003; 68(2): 390-400.
13. LIMA APC, et al. A prática do aleitamento materno e os fatores que levam ao desmame precoce: uma revisão integrativa. *Journal of Health & Biological Sciences*, 2018; 6(2): 189-196.
14. MAZETI CM e FURLAN MMDP. Crescimento e parâmetros reprodutivos de ratos Wistar, em restrição alimentar desde o nascimento. *Acta Scientiarum. Biological Sciences*, 2008; 30(2): 197-204.
15. MEDEIROS VPB, et al. Benefits of Breastfeeding for Mother and Child. *International Journal of Nutrilogy*, 2018; 11(S 01): Work202.
16. OLIVARES AN, et al. Testicular function of sexually immature rats chronically treated with melatonin. *Archivos de biología y medicina experimentales*, 1989; 22(4): 387-393.
17. OLIVEIRA CS, et al. Breastfeeding and complications that contribute to early weaning. *Gaúcho Journal of Nursing*, 2015; 36(n. esp.): 16-23.
18. PATEL MS e SRINIVASAN M. Metabolic programming in the immediate postnatal life. *Annals of nutrition and metabolism*, 2011; 58(Suppl. 2): 18-28.
19. PEREIRA N, et al. Efecto biológico de la recuperación nutricional en las concentraciones séricas de citocinas inflamatorias en el niño desnutrido grave. *Investigación Clínica*, 2015; 56(4): 356-366.
20. PENTECOST M e ROSS F. The first thousand days: Motherhood, scientific knowledge, and local histories. *Medical anthropology*, 2019; 38(8): 747-761.
21. REITER RJ, et al. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochimica Polonica*, 2007; 54(1): 1-9.
22. RINALDI JC, et al. Maternal protein malnutrition: effects on prostate development and adult disease. *Journal of developmental origins of health and disease*, 2018; 9(4): 361-372.
23. RODRIGUES BC, et al. Breastfeeding and weaning: a look at the experiences of nursing mothers. *Rev Rene*, 2014; 15(5): 832-841.
24. ROSA JL. Correlações espermáticas e caracterização de um potencial biomarcador de fertilidade em seres humanos: proteína espermática SP22. 2019.
25. SANTOS SAA, et al. Maternal low-protein diet impairs prostate growth in young rat offspring and induces prostate carcinogenesis with aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2019; 74(6): 751-759.

26. SATHISHKUMAR K, et al. Protein restriction during pregnancy induces hypertension in adult female rat offspring–influence of oestradiol. *British journal of nutrition*, 2012; 107(5): 665-673.
27. SILVA DIS, et al. The importance of breastfeeding in the immunity of the newborn. *Research, Society and Development*, 2020; 9(7): e664974629.
28. SILVA GSM. Efeitos da restrição proteica perinatal na segunda geração de ratas jovens: avaliação do metabolismo oxidativo hepático da prole. 2016.
29. SILVA LML, et al. Maternal determinants associated with the nutritional composition of breast milk. *Doctoral Thesis*, 2018.
30. SILVA RA, et al. Breastfeeding: factors that influence early weaning. *Brazilian Journal of Education and Health*, 2015; 5(3): 01-07.
31. SINGH M e JADHAV HR. Melatonina: funções e ligantes. *Descoberta de drogas hoje*, 2014; 19(9): 1410-1418.
32. SLOMINSKI A, et al. Melatonina na pele: síntese, metabolismo e funções. *Tendências em Endocrinologia & Metabolismo*, 2008; 19(1): 17-24.
33. TAMURA H, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reproductive Toxicology*, 2008; 25(3): 291-303.
34. TEIXEIRA CT, et al. Effects of maternal undernutrition during lactation on aromatase, estrogen, and androgen receptors expression in rat testis at weaning. *J Endocrinol*, 2007; 192: 301-311.
35. TENORIO FCAM, et al. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2015; 61: 269-274.
36. TERRY KK, et al. Effects of feed restriction on fertility in female rats. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 2005; 74(5): 431-441.
37. TUZCU M e BAYDAS G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *European journal of pharmacology*, 2006; 537(1-3): 106-110.
38. WHO. Marketing of breast-milk substitutes: national implementation of the international code, status report, 2020.
39. ZAMBRANO E, et al. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. *The Journal of physiology*, 2005; 563(1): 275-284.
40. ZHANG Y, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to CRH-induced hippocampal neuron apoptosis. *Experimental cell research*, 2012; 318(6): 732-740.