

ESTRESSE OXIDATIVO NA GESTAÇÃO: QUAL A PERCEPÇÃO NA ESPÉCIE EQUINA? - REVISÃO

LINS, Luciana Araújo ¹;
PAZINATO, Fernanda Maria ²;
CÚRCIO, Bruna da Rosa ³;
NOGUEIRA, Carlos Eduardo Wayne ⁴.

Recebido: 20/10/2016

Aceito: 07/06/2017

¹Médica Veterinária, MSc., Professora, Curso de Medicina Veterinária/URCAMP; ²Médica Veterinária, MSc., Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Veterinária/UFPEL; ³Médica Veterinária, Doutora, Professora, Departamento de Clínicas Veterinárias, Faculdade de Veterinária/UFPEL; ⁴Médico Veterinário, Doutor, Professor, Departamento de Clínicas Veterinárias, Faculdade de Veterinária/UFPEL.

RESUMO

Esta revisão buscou evidências da manifestação de estresse oxidativo na gestação de equinos e consequências no período neonatal. Alterações na perfusão placentária na égua podem ocorrer em estágios tardios de desenvolvimento fetal, resultando em potros com baixo peso ao nascimento ou graus variáveis de imaturidade. Em humanos, o estresse oxidativo está envolvido em situações de hipóxia nas gestações de risco, como pré-eclâmpsia, hipertensão induzida pela gestação ou diabetes *mellitus*. O aporte de oxigênio durante a gestação é bastante elevado, podendo cursar com a produção de espécies reativas de oxigênio, além de falha dos mecanismos de proteção antioxidante, o que causa o dano oxidativo. Existem muitas descrições sobre o papel do estresse oxidativo na gestação em humanos e sua relação direta com alterações fetais e neonatais, sendo que no equino este processo ainda não está estabelecido. Éguas gestantes com laminite crônica apresentam síndrome hipertensiva, causando a produção de placentas mais leves e redução da luz vascular, semelhante aos achados observados na placenta de mulheres com hipertensão. Os radicais livres têm sido relacionados com a patogenia da sepse neonatal, baixo peso ao nascer e encefalopatia neonatal em humanos. Estudos em potros demonstraram redução dos mecanismos antioxidantes nos neonatos severamente acometidos clinicamente, mas não revelaram indícios de dano oxidativo instalado. Esta revisão evidenciou que a égua pode apresentar achados de insuficiência placentária tardios, semelhante aos encontrados em mulheres com pré-eclâmpsia, sendo que essas alterações podem estar relacionadas a manifestações de estresse oxidativo durante a gestação.

Palavras-chave: Égua. Gestação. Estresse Oxidativo. Placenta.

INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo eleva-se durante a gestação devido ao aumento do aporte de oxigênio e utilização de energia (TOESCU et al., 2002). Este processo ocorre quando existe a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e falha dos mecanismos de proteção antioxidante (SOFFLER, 2007). Em mamíferos a placenta é particularmente vulnerável ao estresse oxidativo devido a sua extensa divisão celular e alta atividade metabólica (BURTON et al., 2003; JAUNIAUX et al., 2006).

Situações de hipóxia transitória ou reações inflamatórias podem gerar estresse oxidativo, ocorrendo geralmente a estabilização do processo pela ação dos mecanismos antioxidantes. No entanto, quando há um desequilíbrio entre a formação de radicais livres e sua estabilização pelos antioxidantes, ocorre o dano oxidativo (KIRSCHVINK et al., 2008; SOFFLER, 2007). Existem muitas descrições sobre o papel do estresse oxidativo na gestação em humanos e sua relação direta com alterações fetais e neonatais (FURNESS et al., 2011). Em equinos, no entanto, ainda não foram estabelecidos os detalhes relacionados ao papel das ROS, estresse oxidativo e os seus impactos na gestação. Contudo, uma das principais causas de inviabilidade fetal e neonatal em equinos está relacionada à insuficiência placentária. O déficit de uma área placentária funcional suficiente para interferir no intercâmbio de nutrientes e trocas gasosas pode promover graus variados de isquemia fetal, cursando com abortamentos, natimortos ou o nascimento de potros fracos (NOGUEIRA; LINS, 2009).

Esta revisão aborda o efeito das ROS e mecanismos antioxidantes durante a gestação, assim como as consequências no período perinatal, buscando evidências da manifestação destes processos em equinos.

PLACENTAÇÃO NA ÉGUA

Na descrição de Allen e Wilsher (2009), a artéria vitelina se desenvolve no mesoderma vascularizado, entre o córion exterior e o saco vitelínico, no 20º dia após a ovulação. Por volta do 28º dia, o mesoderma vascularizado avança, mas uma pequena área da membrana coriovitelinica não vascularizada persiste, tornando-se o ponto central de fixação do cordão umbilical (ALLEN et al., 1973).

Histologicamente, as duas camadas epiteliais da interface corioalantóide-endométrio permanecem estreitamente ligadas, mas ainda não estão fisicamente conectadas. A implantação ocorre quando o corioalantóide na região média ou equatorial do concepto torna-se estavelmente ligado ao endométrio por microvilosidades que se desenvolvem na superfície apical das camadas epiteliais. Estas vilosidades começam a interdigitar-se na superfície do endométrio e os leitos capilares se desenvolvem rapidamente, tanto na mesoderme fetal como no estroma endometrial sub-epitelial. Cada ramo e sub-ramo do corioalantóide é fielmente espelhado pelo epitélio endometrial oposto, aumentando a área de contato entre trofoblasto e epitélio endometrial, a fim de maximizar a extensão das trocas materno-fetais (STEVEN, 1992).

Entre as espécies de grandes animais domésticos, o feto equino é provavelmente o mais lento na implantação e desenvolvimento de uma placenta estável para sustentar o crescimento intrauterino a termo. A placentação inicia por volta do dia 40 de gestação, ocorrendo posteriormente um processo constante de desenvolvimento dos microcotiledones arquiteticamente complexos, a fim de permitir as trocas materno-fetais contínuas ao longo de toda a superfície do corioalantóide durante a gestação (ALLEN; WILSHER, 2009).

Desta forma, fica evidente que a placentação da égua é pouco dependente da vascularização miometrial, porque a vascularização inicial ocorre a partir do concepto. Entretanto, alterações na perfusão placentária podem ocorrer em estágios mais tardios de desenvolvimento fetal, em éguas que apresentam degeneração miometrial fibrosa ou éguas primíparas, devido ao subdesenvolvimento dos microcotilédones placentários, resultando em potros com baixo peso ao nascimento ou graus variáveis de imaturidade (ALLEN; WILSHER, 2009).

ESTRESSE OXIDATIVO

Apesar do oxigênio ser fundamental para permitir as funções orgânicas dos animais, o excesso em sua formação pode ser prejudicial. Isso porque parte dos elétrons provenientes da cadeia respiratória ativa parcialmente o oxigênio, produzindo ROS. Neste conceito, são agrupadas moléculas de oxigênio ou compostos mistos de oxigênio com hidrogênio e

nitrogênio, com alta capacidade de ligação e capazes de provocar danos a macromoléculas, material genético e estruturas celulares em geral (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999).

Fisiologicamente, a defesa contra os danos provocados por ROS é realizada por meio de elementos antioxidantes presentes nas células e circulantes na corrente sanguínea. A função primária dos antioxidantes é reduzir a velocidade de iniciação e/ou de propagação dos processos oxidativos, minimizando o dano de oxidação das moléculas e estruturas celulares (SIES, 1991). Existem diversos mecanismos de defesa intracelular para prevenir o dano oxidativo. Estes sistemas de defesa são classificados como enzimáticos: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione reductase; e não enzimáticos: vitaminas e eletrólitos (AYDEMIR et al., 2000; HALLIWELL; CHIRICO, 1993).

O principal papel dos antioxidantes consiste na inativação ou transformação dos oxidantes, os quais podem ser tanto transformados por enzimas antioxidantes em formas menos reativas ou podem reagir com moléculas antioxidantes, as quais são quimicamente estáveis. As enzimas antioxidantes mais importantes são SOD, CAT e GPx (FRIDOVICH, 1995). A atividade catalítica destas enzimas permite a transformação do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e água, desta forma inativando importantes volumes de oxidantes. Elementos minerais, como selênio (Se), zinco (Zn), cobre (Cu) e manganês (Mn) desempenham um importante papel catalítico para a atividade enzimática de GPx (Se) e SOD (Zn, Mn, Cu) (MATES, 2000; MAUGHAN, 1999).

Entretanto, moléculas antioxidantes pequenas são os antioxidantes endógenos mais numerosos (CHEESMAN; SLATER, 1993). Exceto pelo ácido lipóico, o qual atua como antioxidante hidrofílico e hidrofóbico (BAST; HAENEN, 2003), a maioria dos antioxidantes endógenos pode ser dividida em dois grupos: (1) hidrofóbicos, como vitamina E, vitamina A, flavonoides, ubiquinol, bilirrubina e melatonina, os quais estão essencialmente protegendo os lipídeos das reações de peroxidação; (2) hidrofílicos, como glutathione, ácido úrico, ácido ascórbico, tióis, proteoglicanos e ácido hialurônico, que protegem contra a peroxidação lipídica, assim como a oxidação de proteínas, carboidratos e material nuclear (KIRSCHVINK et al., 2008).

Sempre que há excesso de produção de oxidantes, ou uma menor disponibilidade de antioxidantes, ocorre um desequilíbrio oxidativo potencialmente lesivo às células e ao organismo como um todo, o que se convencionou chamar de estresse oxidativo (SIES, 1991). O estresse oxidativo se refere ao desequilíbrio na produção de ROS e defesas antioxidantes, podendo causar danos em todo tipo de biomoléculas, incluindo DNA, proteínas e lipídios. Alguns danos podem ser irreversíveis levando à morte celular, tanto por necrose como por apoptose (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999). A resposta inflamatória determina a liberação de radicais livres de oxigênio e, nesse ponto, muito se tem estudado a respeito do estresse oxidativo na sepse. A sepse gera um estado de desequilíbrio entre produção de oxidantes e antioxidantes, gerando um excesso de radicais livres de oxigênio, com a função de destruir o agente agressor. Entretanto, por serem inespecíficas, acabam por determinar lesão também no organismo (MACDONALD et al., 2003).

Os radicais livres são moléculas com um ou mais elétrons não pareados. As reações de oxidação derivam da necessidade destes elétrons em se estabilizar, formando novas ligações com outros elétrons (KIRSCHVINK et al., 2008). Os compostos derivados do oxigênio, como o ozônio e o peróxido de oxigênio, são mais reativos que o próprio oxigênio e capazes de induzir lesões oxidativas (SOFFLER, 2007). Tanto os radicais livres de oxigênio como os compostos derivados são denominados de ROS. A redução do oxigênio resulta na formação de ânions superóxidos. Os ânions superóxido apresentam tanto uma ação oxidativa, sendo reduzidos à peróxido de hidrogênio, como uma função redutora, retornando a oxigênio. A formação de peróxido de hidrogênio pode ocorrer espontaneamente, mas a maior taxa de reação sob condições fisiológicas ocorre quando catalisada pela superóxido dismutase – SOD (KIRSCHVINK et al., 2008; SOFFLER, 2007). As ROS podem causar danos em lipídios, proteínas e DNA, como também apresentam efeito pró-inflamatório. Os danos às proteínas podem causar alterações estruturais e alterar atividades enzimáticas, como por exemplo, da SOD (SOFFLER, 2007).

PAPEL DO ESTRESSE NA GESTAÇÃO

A gestação é um processo fisiológico que apresenta uma crescente susceptibilidade ao estresse oxidativo (KONTIC-VUCINIC et al., 2008). As ROS e espécies de nitrogênio associadas

à inflamação causam danos ao DNA. O dano ao DNA pode afetar múltiplos processos fisiológicos associados com a gestação, desde os estágios iniciais como a maturação oocitária e qualidade espermática, até processos tardios, envolvidos no desenvolvimento placentário e fetal. Desta forma, a capacidade de reparação do DNA se apresenta reduzida nas gestantes, tornando-as mais susceptíveis a transtornos ambientais e toxinas endógenas que causam doença (SKONER et al., 1995). Defeitos na placentação levam à hipóxia placentária e lesão por reperfusão, devido à isquemia. Como resultado, as ROS induzem a liberação de citocinas, causando lesão endotelial (MALEK et al., 2001).

O estresse oxidativo é geralmente mais elevado durante a gestação devido ao aumento do aporte de oxigênio e utilização de energia (TOESCU et al., 2002). Por outro lado, em humanos, o estresse oxidativo está envolvido em situações de hipóxia nas gestações de risco, como pré-eclâmpsia, hipertensão induzida pela gestação ou diabetes *mellitus* (BAYHAN et al., 2005; GUPTA et al., 2005). O estresse oxidativo causa disfunção vascular na placenta (HUBEL, 1999) e o baixo aporte de oxigênio leva a uma diferenciação anormal do trofoblasto, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo placentário e dano ao tecido fetal (GRANGER et al., 2002; MYATT, 2006).

Os estágios iniciais do desenvolvimento embrionário humano ocorrem em um ambiente com baixa tensão de oxigênio (BURTON et al., 2003), o que parece limitar a geração de ROS (JAUNIAUX et al., 2000). No entanto, ocorre uma oxigenação crescente da placenta durante o primeiro semestre, gerando um aumento na capacidade antioxidante (FUJIMAKI et al., 2011). A alta demanda por oxigênio da mãe e do feto aumenta o metabolismo durante a gestação, desta forma, aumentando a geração dos radicais livres (WISDOM et al., 1991).

O desequilíbrio oxidante/antioxidante em éguas durante a gestação se manifesta a partir do sexto mês, quando ocorre um maior desenvolvimento do feto e placenta. Os níveis de SOD se elevam a partir deste período até duas semanas após o parto, apresentando redução na quarta semana pós-parto. Já a atividade de GPx apresenta redução significativa a partir de duas semanas após o parto. Estes dois dados indicam que o período perinatal concentra as maiores alterações no equilíbrio antioxidante na égua gestante (GÓRECKA et al., 2002). Dados obtidos de éguas vazias pré-concepção demonstraram redução das taxas de GPx

naquelas consideradas inférteis, caracterizando uma maior produção de ROS neste grupo. Enquanto que, no mesmo grupo de animais, houve um aumento do nível de SOD associado com redução de Cu e Zn. Assim, a redução dos elementos minerais, já que os dois citados atuam como auxiliares da atividade catalítica de SOD, pode ter causado redução da atividade desta enzima nas éguas inférteis (AMAL et al., 2012).

Um dos principais problemas que ocorrem na gestação em humanos é a pré-eclâmpsia (KIMURA et al., 2013), cuja patogenia básica consiste em lesão endotelial (ROBERTS et al., 1989). O endotélio vascular regula o tônus muscular produzindo vasoconstritores, como endotelina-1 e tromboxano, além de vasodilatadores, como prostaciclina e óxido nítrico. A lesão endotelial reduz a produção de vasodilatadores e pode aumentar a produção de vasoconstritores, resultando em vasoespasmo (HUBEL et al., 1989). Os principais problemas devidos a esta condição estão relacionados com seu desenvolvimento precoce, no início da gestação (SIBAI, 2006). O início tardio da condição é relacionado com uma melhor resistência uterina, pouco envolvimento fetal e um período perinatal mais saudável (NESS; SIBAI, 2006; SIBAI et al., 2005).

Éguas gestantes com laminite crônica apresentam síndrome hipertensiva, semelhante ao que ocorre em mulheres. Estas éguas demonstraram menor tempo de gestação, placentas mais leves e com alterações morfométricas, como redução da luz vascular e aumento da espessura da parede dos vasos. Estes achados parecem ser relacionados à hipertensão, sendo necessários outros estudos para evidenciar o real impacto da laminite crônica em éguas gestantes (PAZINATO et al., 2015). Achados como estes foram descritos em mulheres com pré-eclâmpsia (DUCRAY et al., 2011; SOUSA et al., 2008) e demais síndromes hipertensivas (CORREA et al., 2008; IBBA-MANNESCHI et al., 2010; NOORI et al., 2010). Essas lesões são associadas a redução da perfusão útero-placentária, caracterizada por redução da luz vascular em função do espessamento da parede devido à deposição da fibrose (IBBA-MANNESCHI et al., 2010).

Esses eventos demonstrados na gestação em equinos parecem semelhantes aos descritos por Kimura et al. (2013) em relação à pré-eclâmpsia de início tardio, ocorrendo nos terços

médio e final da gestação, o que parece causar menos danos ao feto. No entanto, estudos mais direcionados são necessários para investigar a importância clínica deste processo.

CONSEQUÊNCIAS DO ESTRESSE OXIDATIVO

O período perinatal é crítico para a manutenção do equilíbrio entre a produção de radicais livres e a proteção antioxidante no feto e neonato (SCHOLL; STEIN, 2001; WANG; WALSH, 2001). A transição da vida fetal para a neonatal induz mudanças fisiológicas agudas e complexas. Durante o parto, o feto é transferido de um ambiente intrauterino com baixa tensão de oxigênio, a um ambiente com tensão alta de O₂ (MUTINATI et al., 2014). Este aumento da tensão de oxigênio induz uma elevada produção de ROS. Além disso, os recém-nascidos são mais suscetíveis a desenvolver processos infecciosos ou inflamatórios, os quais causam redução das defesas antioxidantes, elevando os riscos do estresse oxidativo (MUTINATI et al., 2014).

Sgorbini et al. (2015) sugerem que a placenta da égua apresenta um papel protetivo para a captação de radicais livres por parte do feto, assim como já foi descrito em humanos (LISTA et al., 2010; QANUNGO et al., 1999), bovinos e ovinos (CASTILLO et al., 2005; RIZZO et al., 2013). Este papel foi demonstrado por Sgorbini et al. (2015) através das taxas de metabólitos reativos do oxigênio e potencial biológico antioxidante no sangue materno, cordão umbilical e feto. As taxas dos dois marcadores revelaram valores mais baixos no sangue fetal, seguido do cordão umbilical, demonstrando que a maior produção de radicais livres se concentra no sangue materno. Este dado sugere que uma falha placentária na égua durante a gestação, poderia limitar este fator de proteção, favorecendo a exposição do feto ao estresse oxidativo no útero ou peri-parto.

Os radicais livres têm sido relacionados com transtornos neonatais em humanos, como a septicemia (CANCELIER et al., 2009; KAPOOR et al., 2006), baixo peso ao nascer (NEGI et al., 2012; SCHOLL; STEIN, 2001; WANG; WALSH, 2001) e encefalopatia neonatal (CALVERT; ZHANG, 2005; KUMAR et al., 2008; WONG et al., 2011). McKenzie e Furr (2001) descrevem a ocorrência de estresse oxidativo em neonatos equinos sépticos após a ativação de macrófagos, a fim de destruir o produto fagocitado, o que leva a persistência da reação

inflamatória. Não descrevem, entretanto, a implicância clínica do estresse oxidativo nos potros neonatos.

O estresse oxidativo pode ser um fator determinante da mortalidade neonatal. Furr et al. (2012) encontraram taxas reduzidas de selênio sérico em potros doentes em comparação à potros sadios, caracterizando déficit nos mecanismos antioxidantes. Os autores também encontraram redução significativa da concentração de 3-nitrotirosina em potros severamente acometidos, o que vem ao encontro dos estudos em humanos, que demonstraram elevação das taxas de 3-nitrotirosina em neonatos doentes (CANCELIER et al., 2009; KAPOOR et al., 2006). Entretanto, a ocorrência de estresse oxidativo, demonstrado pelas taxas de glutathiona peroxidase, não foi comprovada em potros neonatos doentes (FURR et al., 2012).

Esses dados demonstraram que doenças perinatais em humanos, como sepse e retardo de desenvolvimento intrauterino, estavam associadas com alterações no estresse oxidativo e concentração de moléculas antioxidantes. Entretanto, esta relação não está bem definida em equinos neonatos (FURR et al., 2012).

CONCLUSÃO

Esta revisão evidenciou que a égua pode apresentar achados de insuficiência placentária tardios, semelhante aos encontrados em mulheres com pré-eclâmpsia, sendo que essas alterações podem estar associadas ao estresse oxidativo durante a gestação. Estudos em potros demonstraram redução dos mecanismos antioxidantes nos neonatos severamente acometidos clinicamente, mas não revelaram indícios de dano oxidativo instalado.

OXIDATIVE STRESS IN PREGNANCY: WHAT IS THE PERCEPTION IN THE EQUINE SPECIES? – A REVIEW

ABSTRACT

This review searches for evidences of oxidative stress manifestations in the equine pregnancy, as well as its consequences in the neonatal period. Changes in placental perfusion in the mare may occur in the late stages of fetal development, resulting in foals showing low weight at birth or variable grades of immaturity. In humans, the oxidative stress is involved in hypoxic situations of risk pregnancies, as preeclampsia, pregnancy-induced hypertension, or diabetes *mellitus*. Oxygen intake during pregnancy is quite elevated, leading to reactive oxygen species production, besides of lack of antioxidant protective mechanisms, causing oxidative damage. The role of oxidative stress in human pregnancy is well described and is directly related to fetal and neonatal disturbs, but this process is not established in the equine species yet. Pregnant mares with chronic laminitis present hypertensive syndrome, as showed in women, leading to the production of flimsier placentas and reduction of the lumen diameter of the vessels, similar to the findings of placentas of hypertensive women. Free radicals have been related to the pathogenesis of neonatal sepsis, low weight at birth and neonatal encephalopathy in humans. Researches in foals showed reduced antioxidant mechanisms in severely affected newborns, but they did not express oxidative damage. This review shows that the mare may exhibit late placental insufficiency findings, similar to those found in women with preeclampsia, and those alterations may be related to oxidative stress during pregnancy.

Keywords: Mare. Pregnancy. Oxidative stress. Placenta.

ESTRÉS OXIDATIVO EN LA GESTACIÓN: SU PERCEPCIÓN EN LA ESPECIE EQUINA – REVISIÓN

RESUMEN

Esta revisión busca evidencias de la manifestación del estrés oxidativo en la gestación equina e sus consecuencias en el periodo neonatal. Alteraciones en la perfusión placentaria en la yegua pueden ocurrir en condiciones tardías de desarrollo fetal, lo que resulta en potros livianos al nacimiento o en variables grados de inmadurez. En los humanos el estrés oxidativo está implicado en situaciones de falta de oxígeno en las gestaciones de riesgo, como preeclampsia, hipertensión inducida por la gestación o mismo la diabetes *mellitus*. El aporte de oxígeno durante la gestación es muy elevado, llevando a cursar con la producción de especies reactivas de oxígeno y también de la falla en los mecanismos de protección antioxidante, lo que llevaría al daño oxidativo. El papel del estrés oxidativo en la gestación humana es bien descrito y directamente relacionado con alteraciones fetales y neonatales, siendo que en el equino este proceso no se conoce muy

bien. Yeguas preñadas con laminitis crónica sufren de síndrome hipertensiva, como la que ocurre en las mujeres, llevando a la producción de placentas más livianas y reducción del calibre de los vasos sanguíneos, semejantes a los observados en la placenta de mujeres con hipertensión. Los radicales libres son relacionados con la patogénesis de la sepsis neonatal, bajo peso al nacer y encefalopatía neonatal en humanos. Estudios en potros demuestran reducción de los mecanismos antioxidantes en neonatos muy acometidos clínicamente, pero no demuestran indicios de daño oxidativo instalado. Esta revisión presenta evidencias de que la yegua puede presentar muestras de insuficiencia placentaria tardía, semejante a los encontrados en mujeres con preeclampsia y esas alteraciones pueden estar relacionadas a manifestaciones del estrés oxidativo durante la gestación.

Palabras clave: Yegua. Gestación. Estrés Oxidativo. Placenta.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, W. R.; HAMILTON, D. W.; MOOR, R. M. The origin of the equine endometrial cups. II. Invasion of the endometrium by trophoblast. **The Anatomical Record**, v. 177, p. 485–502, 1973.
- ALLEN, W. R.; WILSHER, S. A Review of implantation and early placentation in the mare. **Placenta**, v. 30, n. 12, p. 1005–1015, 2009.
- AMAL, M. A. E.; FAWZIA, Y. H. S; FATEN, I. G. Antioxidants markers, trace minerals and steroid hormones in preconceptional arab mares. **Global Veterinaria**, v. 9, n. 3, p. 311-318, 2012.
- AYDEMIR, T.; OZTURK, R.; BOZKAYA, L. A.; et al. Effect of antioxidant vitamins A, C, E and trace elements Cu, Se on CuZnSOD, GSHPx, CAT and LPO levels in chicken erythrocytes. **Cell Biochemistry and Function**, v. 18, p. 109-115, 2000.
- BAST, A.; HAENEN, G. R. Lipoic acid: A multifunctional antioxidant. **Biofactors**, v. 17, p. 207–213, 2003.
- BAYHAN, G.; KOCYIGIT, Y.; ATAMER, A.; et al. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. **Gynecological Endocrinology**, v. 21, p. 1–6, 2005.
- BURTON, G. J.; HEMPSTOCK, J.; JAUNIAUX, E. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 6, n. 1, p. 84–96, 2003.
- CALVERT, J. W.; ZHANG, J. H. Pathophysiology of a hypoxic-ischemic insult during the perinatal period. **Neurology Research**, v. 27, n. 3, p. 246-260, 2005.

CANCELIER, A. C.; PETRONILHO, F.; REINKE, A.; et al. Inflammatory and oxidative parameters in cord blood as diagnostic of early-onset neonatal sepsis: A case-control study. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 10, n. 4, p. 467-471, 2009.

CASTILLO, C.; HERNANDEZ, J.; BRAVO, A.; et al. Oxidative status during late pregnancy and early lactation in dairy cows. **Veterinary Journal**, v. 169, p. 286-292, 2005.

CHEESEMAN, K. H.; SLATER, T. F. An introduction to free radical biochemistry. **British Medical Bulletin**, v. 49, p. 481-493, 1993.

CORREA, R. R.; GILIO, D. B.; CAVELLANI, C. L.; et al. Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of hypertensive syndromes in pregnancy. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 277, n. 3, p. 201-206, 2008.

DUCRAY, J. F.; NAICKER, T.; MOODLEY, J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, n. 156, p. 29-34, 2011.

FRIDOVICH, I. Superoxide radical and superoxide dismutases. **Annual Review of Biochemistry**, v. 64, p. 97-112, 1995.

FUJIMAKI, A.; WATANABE, K.; MORI, T.; et al. Placental oxidative DNA damage and its repair in preeclamptic women with fetal growth restriction. **Placenta**, v. 32, p. 367-372, 2011.

FURNESS, D. L. F.; DEKKER, B. G. A.; ROBERTS, C. T. Review - DNA damage and health in pregnancy. **Journal of Reproductive Immunology**, n. 89, p. 153-162, 2011.

FURR, M.; FRELLSTEDT, L.; GEOR, R. Sick Neonatal foals do not demonstrate evidence of oxidative stress. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 32, n. 5, p. 297-299, 2012.
Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0737080611006629>>.
Acesso em: 08 fev. 2016.

GÓRĘCKA, R.; KLECZKOWSKI, M.; KLUCINSKI, W.; KASZTELAN, R.; SITARSKA, E. Changes in antioxidant components in blood of mares during pregnancy and after foaling. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, v. 46, p. 301-305, 2002.

GRANGER, J. P.; ALEXANDER, B. T.; LLINAS, M. T.; et al. Pathophysiology of preeclampsia: Linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. **Microcirculation**, v. 9, p. 147-160, 2002.

GUPTA, S.; AGARWAL, A.; SHARMA, R. K. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 60, p. 807-816, 2005.

HALLIWELL, B.; CHIRICO, S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, p. 715–725, 1993.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 3. ed. Londres: Oxford University press, 1999. 936p.

HUBEL, C. A.; ROBERTS, J. M.; TAYLOR, N. R.; et al. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 161, p. 1025-1034, 1989.

HUBEL, C. A. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 222, p. 222–235, 1999.

IBBA-MANNESCHI, L.; MANETTI, M.; MILIA, A. F.; et al. Severe fibrotic changes and altered expression of angiogenic factors in maternal scleroderma: Placental findings. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, p. 458–461, 2010.

JAUNIAUX, E.; WATSON, A. L.; HEMPSTOCK, J.; et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress: A possible factor in human early pregnancy failure. **American Journal of Pathology**, v. 157, p. 2111–2122, 2000.

JAUNIAUX, E.; POSTON, L.; BURTON, G. J. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. **Human Reproduction Update**, v. 12, n. 6, p. 747–755, 2006.

KAPOOR, K.; BASU, S.; DAS, B.; et al. Lipid peroxidation and antioxidants in neonatal septicemia. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 52, p. 372–375, 2006.

KIMURA, C.; WATANABE, K.; IWASAKI, A.; et al. The severity of hypoxic changes and oxidative DNA damage in the placenta of early-onset preeclamptic women and fetal growth restriction. **The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 26, n. 5, p. 491–496, 2013.

KIRSCHVINK, N.; MOFFARTS, B.; LEKEUX, P. The oxidant/antioxidant equilibrium in horses. **The Veterinary Journal**, v. 177, p. 178-191, 2008.

KONTIC-VUCINIC, O.; TERZIC, M.; RADUNOVIC, N. The role of antioxidant vitamins in hypertensive disorders of pregnancy. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 36, n. 4, p. 282–290, 2008.

KUMAR, A.; RAMAKRISHNA, S.; BASU, S.; et al. Oxidative stress in perinatal asphyxia. **Pediatrics Neurology**, v. 38, p. 181–185, 2008.

LISTA, G.; CASTOLDI, F.; COMPAGNONI, G.; et al. Neonatal and maternal concentrations of hydroxyl radical and total antioxidant system: protective role of placenta against fetal oxidative stress. **Neuroendocrinology Letters**, v. 31, p. 319–324, 2010.

MALEK, A.; SAGER, R.; SCHNEIDER, H. Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental explants. **Placenta**, v. 22 (Suppl. A), p. S45–S50, 2001.

MACDONALD, J.; GALLEY, H. F.; WEBESTER, N. R. Oxidative stress and gene expression in sepsis. **British Journal of Anaesthesia**, v. 90, p. 221-232, 2003.

MATES, J. M. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. **Toxicology**, v. 153, p. 83–104, 2000.

MAUGHAN, R. J. Role of micronutrients in sport and physical activity. **British Medical Bulletin**, v. 55, p. 683–690, 1999.

MCKENZIE, H. C.; FURR, M. O. Equine neonatal sepsis: the pathophysiology of severe inflammation and infection. **Compendium: Equine Edition**, v. 3, n. 7, p. 661-672, 2001.

MUTINATI, M.; PANTALEO, M.; RONCETTI, M.; et al. Oxidative stress in neonatology. A review. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, p. 7–16, 2014.

MYATT, L. Placental adaptive responses and fetal programming. **The Journal of Physiology**, v. 572, p. 25–30, 2006.

NEGI, R.; PANDE, D.; KUMAR, A.; et al. *In vivo* oxidative DNA damage and lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress in preterm low-birth weight infants. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 58, n. 4, p. 326-328, 2012.

NESS, R. B.; SIBAI, B. M. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 195, p. 40–49, 2006.

NOGUEIRA, C. E. W.; LINS, L. A. **Neonatologia e Pediatria Equina**. V. 2. Pelotas: Editora Universitária da UFPEL. 2009. P. 174-219.

NOORI, M.; DONALD, A. E.; ANGELAKOPOULOU, A.; et al. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. **Circulation**, v. 122, p. 478-487, 2010.

PAZINATO, F. M.; NOGUEIRA, C. E. W.; SANTOS, C. A.; et al. Morphometric evaluation of placental vascular network in mares with laminitis. **Proceedings of the American Association of Equine Practitioners**, v. 61, p. 476-477, 2015.

- QANUNGO, S.; SEN, A.; MUKHERJEA, M. Antioxidant status and lipid peroxidation in human feto-placental unit. **Clinica Chimica Acta**, v. 285, p. 1–12, 1999.
- RIZZO, A.; CECI, E.; PANTALEO, M.; et al. Evaluation of blood and milk oxidative status during early postpartum of dairy cows. **Animal**, v.7, p.118–123, 2013.
- ROBERTS, J. M.; TAYLOR, R. N.; MUSCI, T. J. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 161, p. 1200-1204, 1989.
- SGORBINI, M.; BONELLI, F.; ROTA, A.; et al. Maternal and neonatal evaluation of derivated reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and biological antioxidant potential in the horse. **Theriogenology**, v. 83, p. 48–51, 2015.
- SIBAI, B. M.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. **Lancet**, v. 365, p. 785–799, 2005.
- SIBAI, B. M. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (nearterm) births. **Seminars in Perinatology**, v. 30, p. 16–19, 2006.
- SIES, H. Oxidative Stress: From basic research to clinical application. **The American Journal of Medicine**, v. 91, n.3, supplement 3, p. S31-S38, 1991.
- SCHOLL, T. O.; STEIN, T. P. Oxidant damage to DNA and pregnancy outcome. **Journal of Maternal and Fetal Medicine**, v. 10, p. 182-185, 2001.
- SKONER, J. M.; SIGMON, J.; LARCOM, L. L. Suppressed DNA repair capacity of peripheral lymphocytes in pregnant women. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 108, p. 179–183, 1995.
- SOFFLER, C. Oxidative Stress. **Veterinary Clinics – Equine Practice**, v. 23, n. 1, p. 135–157, 2007.
- SOUSA, F. L. P.; SASS, N.; CAMANO, L.; et al. Estudo da morfologia vascular do leito placentário na hipertensão arterial crônica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 6, p. 537-542, 2008.
- STEVEN, D. H. Placentation in the mare. **Journal of Reproductive and Fertility**, v. 31, p. 41–55, 1992.
- TOESCU, V.; NUTTALL, S. L.; MARTIN, U.; et al. Oxidative stress and normal pregnancy. **Clinical Endocrinology**, v. 57, n. 5, p. 609–613, 2002.
- WANG, Y.; WALSH, S. W. Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in pre-eclampsia. **Placenta**, v. 22, p. 206-212, 2001.

WISDOM, S. J.; WILSON, R.; MCKILLOP, J. H.; et al. Antioxidant system in normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 165, p. 1701-1704, 1991.

WONG, D.; WILKINS, P. A.; BAIN, F. T.; et al. Neonatal encephalopathy in foals. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, v. 33, n. 9, p. E1-E10, 2011.

Autor para correspondência:

Luciana Araújo Lins.

Curso de Medicina Veterinária, Universidade da Região da Campanha, Av. Tupy Silveira, 2099, Centro, Bagé-RS,

CEP 96400-110, Brasil.

lucianaalins@yahoo.com.br