

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA

**IMPACTO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE
CORTICOTERAPIA ANTENATAL NA PRODUÇÃO DE
HIDROPERÓXIDOS E NA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE
EM CABRITOS E CABRAS PÓS-PARTO**

Eva Liliane dos Santos Silva

Zootecnista

ARAÇATUBA – SP

2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**IMPACTO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE
CORTICOTERAPIA ANTENATAL NA PRODUÇÃO DE
HIDROPERÓXIDOS E NA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE
EM CABRITOS E CABRAS PÓS-PARTO**

Eva Liliane dos Santos Silva

Orientador: Prof. Francisco Leydson F. Feitosa

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica).

ARAÇATUBA – SP

2018

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S586i Silva, Eva Liliane dos Santos.
Impacto de diferentes protocolos de corticoterapia
antenatal na produção de hidroperóxidos e na capacidade
antioxidante em cabritos e cabras pós-parto / Eva Liliane
dos Santos Silva. – Araçatuba, 2018
55f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária, Campus
de Araçatuba
Orientador: Prof. Francisco Leydson Formiga Feitosa

1. Antioxidantes 2. Cesárea 3. Dexametasona 4. Prematuro
5. Ruminantes I. T.

CDD 636.0896

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

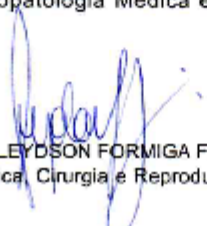
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: Impacto de diferentes protocolos de corticoterapia antenatal na produção de hidroperoxidos e na capacidade antioxidante em cabritos e cabras pós-parto


AUTORA: EVA LILIANE DOS SANTOS SILVA

ORIENTADOR: FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp


Profa. Dra. FLAVIA DE ALMEIDA LUCAS
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp


Professora Substituta VANESSA VERONESE ORTUNHO
Departamento de Biologia e Zootecnia / Faculdade de Engenharia - Câmpus de Ilha Solteira/Unesp

Araçatuba, 17 de julho de 2018.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

EVA LILIANE DOS SANTOS SILVA - Natural de Guariba, São Paulo, nascido em 19 de julho de 1991, filha de Jovelina dos Santos e Israel Ribeiro da Silva. Ingressou no curso de Zootecnia em 2010 na Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira – UNESP – Campus de Ilha Solteira – SP onde se graduou como Zootecnista em Janeiro de 2015, com Trabalho de Conclusão de Curso intitulado — “Consortio de espécies forrageiras com sorgo granífero em semeadura cruzada por combinações de mecanismos sulcadores” sob orientação do Prof. Dr. Élcio Hiroyosi Yano. Em 03 de agosto de 2015 ingressou na Pós-graduação em Ciência Animal, na área de concentração Fisiopatologia Médica e Cirúrgica, na Faculdade de Medicina Veterinária, UNESP, Campus de Araçatuba – SP, (Mestrado) sob orientação do Prof. Dr. Francisco Leydson Formiga Feitosa, auxiliando em projetos com animais prematuros.

É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota. "

(Theodore Roosevelt)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar os meus passos e proteger sempre a mim e a minha família.

Aos meus pais Israel e Jovelina, os meus irmãos João Paulo e Edson, aos meus sobrinhos Rianna e Davi por serem meu alicerce forte, que através de todo o apoio e incentivo hoje realizo um dos meus maiores sonhos. À minha mãe principalmente, pois é um exemplo de mulher batalhadora, e mesmo tendo um coração “mole”, sempre me ensinou a ser forte e lutar pelos meus objetivos.

Ao Nikolai por toda a paciência e compreensão a cada crise de “ansiedade”, por sempre tentar me acalmar e me apoiar nos meus piores e melhores momentos, e com certeza a me tornar uma pessoa mais pacífica.

Ao Prof. Adj. Francisco Leydson Formiga Feitosa primeiramente pela oportunidade de me auxiliar a subir mais um degrau da minha carreira como pesquisadora, por toda a paciência e compreensão ao decorrer do mestrado, tanto quanto aos assuntos acadêmicos como pessoais, pelo desafio dado e pela conquista que me proporcionou, e como professor e orientador, é exemplo a ser seguido.

A equipe que tornou este trabalho possível, ao Luís Gustavo Narciso e a Juliane Teramachi, principalmente e a todos os outros envolvidos, Marcela da Coll, Carolina Eugenio, Joice Martins, Carlos, Fernanda Bovino, Jefferson Alcindo, Dielson Vieira, Roberta Quiles, que tanto se esforçaram para que alcançássemos todas as nossas propostas.

Aos residentes do hospital veterinário de grandes animais, por todo o suporte e auxílio com os animais. A todos os funcionários da FMVA que de alguma forma estava envolvidos na execução do projeto. A Mariana Jeronymo, ao Arthur Araujo e a Professora Juliana Peiró por me auxiliarem no processamento das amostras. E a prof. Sílvia Helena por todo o auxílio na análise estatística.

A Maria Clara e a Roberta Quiles, amigas que estiveram presentes em cada momento da minha caminhada, sempre dispostas a ouvirem meus

desabafos e dando os melhores conselhos, pessoas que o mestrado me presentou e com toda certeza levarei para a vida. Aline Leal que tanto me apoiou e incentivou a dar início ao mestrado.

À faculdade FMVA por toda a estrutura que possibilitou a execução deste projeto.

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela concessão da bolsa que tanto me auxiliou na minha estadia em Araçatuba para a conclusão do mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – UNESP, pela oportunidade oferecida para a realização do curso de Mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio do financiamento do projeto concedido (Proc. 2016/00808-6).

Meu muito obrigada a todos!

SUMÁRIO

Página

CAPÍTULO 1- CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	09
1. Caprinocultura.....	09
2. Oxidantes e antioxidantes.....	10
2.1.Oxidantes.....	10
2.2.Antioxidante.....	12
3.Gestação.....	13
4. Gestação e Estresse oxidativo.....	14
5. Parto.....	15
5.1. Parto normal.....	15
5.2. Cesariana.....	16
6. Desenvolvimento pulmonar e corticoterapia antenatal.....	17
7. Sistema antioxidante neonatal.....	20
8. Efeitos da corticoterapia antenatal em cabras gestantes e cabritos.....	21
9. Objetivos.....	23
REFERÊNCIAS.....	24
CAPÍTULO 2 – PRODUÇÃO DE HIDROPEROXIDOS E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE NO PLASMA DE CABRITOS PRAMATUROS E DE CABRAS SUBMETIDAS A VÁRIOS PROTOCOLOS DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL.....	32
10. Introdução.....	33
11. Materiais e métodos.....	35

12. Tested-ROMs (Reactive Oxygen Metabolites).....	40
13. Teste BAP (Biological Antioxidant Potential).....	41
14. Análise estatística.....	43
15. Resultados e discussão.....	43
16. Conclusões.....	49
REFERÊNCIAS.....	50

IMPACTO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE CORTICOTERAPIA ANTENATAL NA PRODUÇÃO DE HIDROPERÓXIDOS E NA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE EM CABRITOS E CABRAS PÓS-PARTO

RESUMO - Este trabalho teve como objetivo mensurar a produção de hidroperóxidos e a capacidade antioxidante do plasma de cabras e seus cabritos, por meio do teste d-ROMs (Reactive Oxygen Metabolites) e BAP (Biological Antioxidant Potential), após as cabras serem submetidas a diferentes protocolos de corticoterapia antenatal, os animais foram aleatoriamente alocados em quatro grupos experimentais: grupo I - constituído por quatro cabras e sete cabritos, com uma única dosagem de 20 mg de dexametasona, por via IM/SID, dois dias antes da cirurgia eletiva (139 dias); grupo II - composto por quatro cabras e seis cabritos utilizando a dosagem de 2 mg de dexametasona, dos 133 aos 136 dias; 4 mg dos 137 aos 138; e 20 mg aos 139 dias de prenhes, por via IM/SID; grupo III - constituído por quatro cabras e sete cabritos, com dosagem de 16 mg de dexametasona aos 139, com doses repetidas a cada 12 horas até a cirurgia eletiva, por via IM/BID, e grupo IV - composto por quatro cabras e seis cabritos utilizando a dose de 4, 8, 16 e 20 mg de dexametasona, por via IM/SID, aos 137, 138, 139, 140 dias de gestação, respectivamente. Para analisar d-ROMs e BAP foram feitas coletas de sangue nas cabras por punção da veia jugular aos 15 minutos (M15) após o parto, e nos cabritos foram realizadas as coletas de sangue por punção da veia jugular nos respectivos momentos com referência ao nascimento de cada neonato: 15 minutos (M15), 24 horas (M24) e 48 horas (M48).

PALAVRAS CHAVES: Antioxidantes, Cesárea, Dexametasona, Prematuro, Ruminantes.

IMPACT OF DIFFERENT ANTENATAL CORTICOTHERAPY PROTOCOLS ON THE PRODUCTION OF HYDROPEROXIDES AND ANTIOXIDANT CAPACITY IN PREMATURES KIDS AND GOATS AFTER DELIVERY

ABSTRACT - The objective of this work was to measure the production of hydroperoxides and the antioxidant capacity of goats and their goats by means of the d-ROMs test (Reactive Oxygen Metabolites) and BAP (Biological Antioxidant Potential), after the goats were submitted to different protocols of antenatal corticosteroid therapy, the animals were randomly assigned to four experimental groups: group I - consisting of four goats and seven goats, with a single dose of 20 mg of dexamethasone, IM / SID, two days before elective surgery (139 days); group II - composed of four goats and six goats using the dosage of 2 mg dexamethasone, from 133 to 136 days; 4 mg of 137 to 138; and 20 mg at 139 days of pregnancy, by IM/SID; group III - consisting of four goats and seven goats, with a dose of 16 mg of dexamethasone at 139, with repeated doses every 12 hours until elective surgery, by IM/BID, e group IV - composed of four goats and six goats using the dose of 4, 8, 16 and 20 mg dexamethasone, by IM / SID route, to the 137, 138, 139, 140 days of gestation, respectively. Blood samples were taken from the goats by puncture of the jugular vein at 15 minutes (M15) after calving and the kidneys were collected by puncturing the jugular vein at the respective moments with reference to the birth of each neonate: 15 minutes (M15), 24 hours (M24) and 48 hours (M48).

KEYWORDS: Antioxidants, Cesarean, Dexamethasone, Premature, Ruminants.

Capítulo 1

CAPÍTULO 1- CONSIDERAÇÕES GERAIS

1. Caprinocultura

No Brasil o rebanho caprino se encontra com 9,6 milhões de cabeças (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2015), sendo que a região nordeste detém 94% do rebanho, porém na maior parte, os animais são criados em condições precárias de forma extensiva com pouco ou nenhum nível tecnológico, não permitindo, de certa maneira, que os animais expressem o seu potencial produtivo (SILVA SOBRINHO; GONZAGA NETO, 2004).

A maior parte da produção da região nordeste está voltada para obtenção de carne e pele, enquanto que no centro-sul e alguns criatórios no próprio nordeste, vêm se especializando na produção leiteira, com altos níveis de produtividade (SILVA; DINIZ; ROSADO, 2015).

Os caprinos possuem grande facilidade de se adaptarem em diferentes ambientes favorecendo à rápida difusão de sua espécie em todo o mundo, sendo um dos poucos animais capazes de sobreviver e ainda produzir em condições adversas, como em regiões que possuem o clima extremamente quente ou frio e com recursos naturais escassos (CELI; TRANA; QUARANTA, 2008; SILVA; DINIZ; ROSADO, 2015).

Nos sistemas de produção sejam eles carne, leite, ovos e lã, por exemplo, é necessário que os animais sejam selecionados geneticamente para sua respectiva produção, tenham acesso a uma nutrição de qualidade e quantidade suficiente e manejo sanitário adequado, para que estes possam expressar sua produção e reprodução eficientemente (VIEIRA, 2006).

As fêmeas devem apresentar estro detectável, para que sejam inseminadas natural ou artificialmente. Após a fertilização, o embrião deve encontrar um ambiente materno cronológico e fisiológico adequado para que ocorra o seu desenvolvimento e nascimento a termo (VIEIRA, 2006). Ao

decorrer deste período, pode haver perdas como a mortalidade embrionária e abortamentos, sejam eles por diversas razões, resultando em déficits na taxa de nascimento, e conseqüentemente, redução do sucesso do processo produtivo (VIEIRA, 2006).

2. Oxidantes e antioxidantes

2.1. Oxidantes

Como já é sabido, o oxigênio é indispensável para que haja vida na terra, já que faz parte de vários processos metabólicos, dentre estes, vale ressaltar a fosforilação oxidativa, que é fonte de energia para o organismo através do ATP na mitocôndria (KUSS, 2005).

Durante o processo de metabolização do oxigênio há formação de outros subprodutos, benéficos em sua grande maioria ao organismo animal, contudo uma parcela de, aproximadamente 5%, apresenta teor tóxico para as células, quando presentes no sistema em altas concentrações (ARAUJO, 2006; SILVA; JASIULIONIS, 2014; VALKO et al., 2007).

Os efeitos tóxicos das espécies reativas de oxigênio (EROS) nos seres vivos eram desconhecidos, até o pesquisador Gerschman lançar sua teoria (1954 apud DIMITRIJEVIĆ et al., 2012), que a toxicidade do oxigênio é resultado da metabolização deste composto, e que, durante este processo, leva à produção de formas reduzidas de oxigênio, isto é, os radicais livres (1954 apud DIMITRIJEVIĆ et al., 2012).

Durante o transporte de elétrons na mitocôndria, o oxigênio pode ser reduzido parcialmente, podendo gerar espécies reativas de oxigênio, tais como ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^-), íon hidroxila (OH^*), íon peroxil (HOH^*), óxido nítrico (NO) e oxigênio molecular (O_2) estes são alguns exemplos das espécies reativas do oxigênio que podem ser formados (MARTELLI; NUNES, 2014; SILVA; JASIULIONIS, 2014).

No sistema imunológico, os macrófagos e neutrófilos (glóbulos brancos de defesa), também são produtores de radicais livres, estes são usados contra bactérias e fungos invasores do organismo, através da produção de uma ação lesiva à estes microrganismos (KUSS, 2005; COOPER et al., 2002).

As espécies reativas derivadas do oxigênio podem ser átomos, moléculas, ou íons e constituem três classes de composto, as espécies reativas de oxigênio, espécies reativas de enxofre e espécies reativas de nitrogênio. Estas ainda podem ser divididas em dois grupos que são eles os radicais livres e os compostos “não radicalares” (MAGDER, 2006; MARTELLI; NUNES, 2014).

Os radicais livres são definidos como qualquer espécie química capaz de existência independente, que possuam um ou mais elétrons desemparelhados (KUSS, 2005). Devido a este não emparelhamento de elétrons, presente na última camada desses componentes, que é conferida a alta reatividade aos radicais livres (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; CAROCHO; FERREIRA, 2013).

Mesmo tendo meia vida muito curta eles podem reagir com qualquer composto que esteja próximo, desde uma molécula, uma célula, ou até mesmo um tecido do organismo (KUSS, 2005). Essas reações são rápidas e ocorrem em cadeia, pois estes elétrons desemparelhados favorecem as colisões moleculares (ARAUJO, 2006).

Já os compostos “não radicalares” não possuem elétrons livres, conferindo maior estabilidade, em comparação com os radicais livres, mas também podem reagir com moléculas na sua redondeza como, por exemplo, o H_2O_2 (peróxido de hidrogênio) e o HOCl (ácido hipocloroso) (MAGDER, 2006; MARTELLI; NUNES, 2014).

2.2. Antioxidante

O organismo possui uma rede complexa de defesa antioxidante, para manter em equilíbrio a produção de EROS e sua eliminação (MENG et al., 2017). Este sistema compõe-se de antioxidantes enzimáticos e os não enzimáticos, estes últimos podem ser de origem endógena ou dietética (BANERJEE et al., 2003; ASLANI; GHOBADI, 2016).

Os antioxidantes enzimáticos são a glutatona peroxidase e glutatona redutase, a catalase e o superóxido dismutase (ASLANI; GHOBADI, 2016). Enquanto que os antioxidantes não enzimáticos compreendem tiol, melatonina, coenzima Q e proteínas quelantes de metais. E os antioxidantes nutricionais, que são a vitamina C, vitamina E, carotenoides, polifenóis e oligoelementos (ASLANI; GHOBADI, 2016; AL-GUBORY; FOWLER; GARREL, 2010). Sendo a dieta um dos grandes fatores de importância na modulação do estresse oxidativo (BARBOSA et al., 2010).

Mas em algumas situações onde há excessos da produção de EROS, ou ineficiência do sistema antioxidante por algum motivo, pode-se dar início a um processo de estresse oxidativo (SILVA; JASIULIONIS, 2014), que por sua vez tem a capacidade de ocasionar danos oxidativos, modificando a oxidação de macromoléculas celulares, oxidação de proteínas, lipídios, RNA bem como danos ao DNA, morte celular por apoptose ou necrose, até danos estruturais em tecidos (LYKKESFELDT; SVENDSEN, 2007; SILVA; JASIULIONIS, 2014; MENG et al., 2017).

Ao longo do tempo as lesões oxidativas acumulam-se e podem contribuir para o desenvolvimento de câncer, pois o estresse oxidativo ocasiona funcionamento ineficiente na reparação do DNA (SILVA; JASIULIONIS, 2014; ASLANI e GHOBADI, 2016). Assim também como distúrbios cardiovasculares e neurodegenerativos e o envelhecimento (ASLANI e GHOBADI, 2016). Desse modo, prejudicando a sobrevivência dos animais e humanos em amplo espectro.

3. Gestação

De acordo com Costa et al. (2003), a gestação é uma fase importante na vida das fêmeas, já que as transformações fisiológicas que ocorrem afetam não somente o aparelho reprodutivo, mas todo o organismo animal e sobretudo as mudanças metabólicas que ocorrem, para que se tenha a oferta ao feto de todo o aporte nutricional e em quantidades suficientes. Todos os animais apresentam duração gestacional, desencadeamento e evolução do parto, que são únicos e característicos de cada espécie (MEIJERING, 1984).

A gestação pode ser definida a partir do momento da concepção até o momento do parto/aborto. O intervalo entre estes períodos é variável devido a vários fatores, como os maternos que seriam a idade da mãe, número de gestações, ou fetal, como o número de fetos (MEDEIROS et al., 1994). Além disso, tem-se o padrão racial, fatores nutricionais, manejo sanitário que também interferem neste intervalo gestacional (MEDEIROS et al., 1994).

Mas em geral, nas cabras, este intervalo é de aproximadamente 5 meses, variando de 145 a 160 dias (PRESTES; LANDIM-ALVARENGA, 2006; SILVA; DINIZ; ROSADO, 2015). O período de gestação em cabras pode ser dividido em três estágios: de 0 a 50 dias, de 50 a 100 dias e acima de 100 dias; o desenvolvimento fetal até o 100 dias é lento, sendo que, nesse período, o animal requer poucos nutrientes além daqueles necessários para lactação, manutenção do seu peso ou crescimento (BORGES; BRESSLAU, 2003), enquanto que nos últimos 50 dias de gestação ocorre rápido crescimento fetal, e aumento exponencial das suas necessidades nutricionais. Esse é um período crítico na gestação, logo que as possíveis complicações refletem não só na saúde da mãe, como também na cria (BORGES; BRESSLAU, 2003).

Nos principais sistemas intensivos de criação, a melhoria da eficiência reprodutiva ocorre juntamente com problemas nutricionais e metabólicos (NASCIMENTO et al., 2015). É imprescindível neste período o aumento do nível de concentrado na dieta, pois os dias que antecedem o parto, a cavidade

abdominal encontra-se reduzida e o feto ocupa grande parte do abdômen, principalmente se a gestação for múltipla, comprometendo, assim, a distensão normal do rúmen (BORGES; BRESSLAU, 2003).

Quando não há uma oferta maior de concentrado podem ocorrer a toxemia da gestação ou cetose como consequências, pois o organismo tenta suprir suas necessidades energéticas por meio da mobilização de gordura corporal, principalmente neste período onde o desenvolvimento fetal e início da lactação demandam grande quantidade de glicose (BORGES, BRESSLAU, 2003).

4. Gestação e Estresse oxidativo

De acordo com Patil, Kodliwadmath, e Kodliwadmath (2007), o aumento de níveis de estresse oxidativo durante a gravidez é esperado, já que é um estado fisiológico acompanhado por alta demanda de energia. De acordo com Lipko-przybylska e Kankofer (2012), a gravidez é um período de estresse oxidativo constante, além disso, o estresse perinatal e as respectivas alterações na pressão parcial de oxigênio podem resultar na exposição do recém-nascido a um excesso de espécie reativas do oxigênio, durante a gravidez, parto e pós-parto.

O estresse oxidativo no período periparto pode contribuir para a aparição de distúrbios como edema de úbere, febre do leite, retenção de placenta, mastite, e produção abaixo do ideal, nesse período e no início da lactação, em vacas (MILLER; BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA, 1993).

Segundo Celi (2010), o estresse oxidativo em ruminantes é um campo relativamente novo de estudo e tem sido correlacionado a numerosos processos de doenças, como a sepsia, mastite, acidose, cetose, enterite, pneumonia, doenças articulares e retenção de placenta; mais recentemente, estudos têm sido voltados também para as doenças metabólicas que afetam vacas leiteiras no período de periparto.

5. Parto

5.1. Parto normal

O processo de parto é dependente de inúmeros fatores, principalmente de origem neuroendócrina, segundo Prestes e Landim-Alvarenga (2006), pois induz modificações morfológicas, bioquímicas, biofísicas e na fisiologia muscular. Nos ruminantes o feto, por meio da ativação do seu eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no final da gestação, inicia um processo de resposta com os hormônios transplacentários, tendo grande relação com o início do parto (PRESTES; LANDIM-ALVARENGA, 2006).

O início do parto não ocorre de forma abrupta, mas, sim, gradativamente, seguido de modificações morfológicas e funcionais da gestante, correlacionadas com as respostas do feto gerado e pronto para o processo de expulsão, juntamente com os envoltórios fetais, finalizando o processo do parto. As mudanças fisiológicas entre a gestação e o nascimento estão relacionadas também com a liberação do estado quiescente do miométrio, como a contratilidade do útero (PRESTES; LANDIM-ALVARENGA, 2006).

O parto das cabras, assim como em outras espécies, pode ser dividido em três estágios: à medida que há o declínio nos níveis de progesterona ocorre o aumento nos níveis de estrógeno, dando início as contrações miométrais; durante este estágio o colo do útero relaxa e libera o tampão cervical, com o útero já contrátil ocorre a descida da placenta, feto e dos líquidos fetais em direção ao colo do útero, dilatando-o ainda mais (BRAUN JUNIOR, 2007).

O segundo estágio se dá quando a placenta e seu conteúdo dilatam por completo o colo do útero, e entram em contato com a vagina, iniciando a pressão abdominal concomitante, que é característico do trabalho de parto ativo. Neste momento há o nascimento do cabrito, e se for gemelar, pode haver pausa entre o nascimento de um e outro animal, ou não. O estágio final é

expulsão da placenta e involução uterina. Na cabra, a placenta geralmente é expulsa no intervalo de uma hora após o parto; nos partos múltiplos, a expulsão da placenta pode ocorrer concomitantemente com os cabritos (BRAUN JUNIOR, 2007).

5.2. Cesariana

Com certeza a tecnologia vem a acrescentar na produção pecuária, assim também, como na caprinocultura, pois animais com maior valor agregado e com maior ganho de peso podem ser gerados, o que é de grande importância para toda cadeia tanto produtiva como consumidora. Mas, para que seja possível desfrutar dessas tecnologias, torna-se necessário conhecer as consequências, tanto para fêmeas gestantes como para o produto gerado antes e após o parto (GASPARELLI, 2007).

A distocia é uma enfermidade do parto que requer uma intervenção cirúrgica, que também pode ser chamado de parto laborioso, trabalhoso ou anormal (MEIJERING, 1984). A desproporção feto-maternal é uma das causas do desencadeamento da doença. Devido ao aumento dos cruzamentos industriais e a realização de FIV (fertilização in vitro), as mães podem estar mais propensas a ocorrência de partos distócicos; portanto, deve-se ter muito cuidado na escolha da receptora e possível tamanho do produto gerado (BRAUN JUNIOR, 2007).

Outro motivo comum para desencadeamento de quadro de distocia nas cabras é quando a gestação é múltipla e os fetos tentam sair pelo canal vaginal ao mesmo tempo. Dentre as outras causas para a necessidade de intervenção cirúrgica estão, também, o mau posicionamento do feto para o nascimento, falha na dilatação cervical, prolapso vaginal, torção e inércia uterina (BRAUN JUNIOR, 2007).

Com o aumento da especialização dos rebanhos caprino e ovino, uma ampliação nos casos de toxemia também foi verificada (BORGES et al., 2009).

Vários fatores podem desencadear o quadro da doença, como a deficiência no manejo nutricional, que no período final da gestação é imprescindível o aumento do nível de concentrado na dieta, assim como nos quadros de obesidade no final da gestação, que também podem desencadear o desenvolvimento da doença, pois além dos fetos, há grande quantidade de gordura presente na cavidade abdominal (BORGES et al., 2009).

Mesmo com a dieta balanceada e ofertada corretamente, existem animais que são susceptíveis à toxemia, tornando-se uma situação complicada. Uma ovelha no terço final de gestação gemelar carece de 180% a mais de energia, enquanto que uma gestante de três fetos necessita de 240% (BORGES et al., 2009).

Em ovelhas quando é diagnosticado o início da toxemia pode-se realizar uma indução de parto para a remoção do (s) feto (s), a fim de se diminuir as necessidades de energia da gestação, mas para isso, assim como em qualquer gestação animal, faz-se necessário conhecer a data de cobertura, para que não haja comprometimento no desenvolvimento fetal. Em ovelhas o procedimento de indução do parto pode ser tentada após o 140º e 143º dia de gestação (BROZOS; MAVROGIANNI; FTHENAKIS, 2011).

Em ovelhas, quando a toxemia é diagnosticada em fase avançada, a remoção do (s) feto (s) deve ser realizada por cesariana. Entretanto, mesmo com intervenção cirúrgica, a taxa de sobrevivência dos animais não excede a 60% e pode ser menor se o feto já estiver morto no útero e, posteriormente, por processo de autólise (BROZOS; MAVROGIANNI; FTHENAKIS, 2011).

6. Desenvolvimento pulmonar e corticoterapia antenatal

Vários são os trabalhos que relatam sobre a eficiência do uso dos corticosteroides pré-natais em humanos, quando há o risco ou a necessidade do parto prematuro (BALLARD; BALLARD, 1995; ROBERTS et al., 2017; VINAGRE; MARBA, 2010; ROMEJKO-WOLNIEWICZ; TELIGA-CZAJKOWSKA;

CZAJKOWSKI, 2014). Este protocolo é realizado com o objetivo de promover a maturação pulmonar nos fetos e aumentar a viabilidade desses recém-nascidos pré-termos, este processo também é aplicado aos animais (BALLARD; BALLARD, 1995; ROBERTS et al., 2017; VINAGRE; MARBA, 2010; ROMEJKO-WOLNIEWICZ; TELIGA-CZAJKOWSKA; CZAJKOWSKI, 2014).

Durante a maturação pulmonar ocorre o aumento dos corticoides circulantes endógenos, que interagem com outros hormônios, e assim, modulam processos fisiológicos importantes na maturação dos tecidos pulmonares fetais no final da gestação (BALLARD; BALLARD, 1995). Quando ocorre o parto prematuro, glicocorticóides são administrados nas mães e estes exercem esta função nos fetos, os quais agem, em pelo menos, 15 tecidos diferentes através da citodiferenciação (BALLARD; BALLARD, 1995; ROBERTS et al., 2017).

Com a administração de corticoides antenatal o pulmão fetal sofre indução de número limitado de proteínas, como os componentes surfactantes e as principais enzimas lipogênicas (BALLARD; BALLARD, 1995), promovendo a aceleração no processo normal de desenvolvimento pulmonar, assim como de tecidos, diminuindo os riscos de morte do neonato prematuro por doenças ocasionadas pela imaturidade (ROBERTS et al., 2017).

O nascimento prematuro define um recém-nascido com vários níveis de imaturidade, como seus órgãos e sistemas, sendo o pulmonar, o sistema mais comprometido. Durante o período gestacional, o desenvolvimento pulmonar humano divide-se em cinco estágios, que são: o embrionário (semanas 0-6), pseudoglandular (semanas 16-24), canalicular (semanas 16-24), sacular (semanas 24-40) e alveolar (começa no útero e continua até dois anos pós-natal) (SMITH et al., 2010; ROBERTS et al., 2017).

Ao comparar a gestação humana com a de pequenos ruminantes, pode-se supor que 30 semanas completas de gestação humana correspondem a cerca de 118 dias de gestação de cabras e ovelhas (gravidez a termo, 150-155 dias), o que condiz com o período de desenvolvimento alveolar que é aos 117-

122 dias de gestação nesses animais (POLGLASE et al., 2007; SEZIK et al., 2012).

Com 17 a 25 semanas, as vias aéreas já se encontram em crescimento, com ampliação e alongamento (canalização) dos bronquíolos terminais que, subsequentemente, darão origem aos sacos terminais (alvéolos primitivos), sendo estas as unidades funcionais do pulmão (lóbulos respiratórios) (ROBERTS et al., 2017). Nesta fase há crescente proximidade dos capilares sanguíneos, dando início a interface ar-sangue, que é necessária para a troca efetiva de ar (ROBERTS et al., 2017).

No final do estágio canalicular, os pneumócitos tipo I e II já podem ser observados nos alvéolos. O número alveolar mostra aumento curvilíneo com a idade, mas relação linear com o peso corpóreo. No momento do nascimento há uma média de 150 milhões de alvéolos que correspondem a metade do número adulto esperado, e são responsáveis por produzirem surfactante, no neonato pré-termo (ROBERTS et al., 2017). Estes alvéolos encontram-se em números menores, o que, provavelmente, contribuem para a disfunção respiratória (ROBERTS et al., 2017).

Embora as células do tipo II com corpos lamelares apareçam por volta das 20 e 24 semanas de gestação, a secreção de surfactante inicia-se apenas a partir das 30 semanas. Os corpos lamelares armazenam o surfactante, sendo uma mistura complexa de fosfolipídios (80%), lipídios neutros (12%) e proteínas (8%), que se mostram imprescindíveis fisiologicamente, já que são capazes de proporcionar estabilidade na expiração, evitando que ocorra o colapso dos alvéolos (SMITH et al., 2010; ROBERTS et al., 2017).

Os animais pré-termos possuem deficiência tanto quantitativa quanto qualitativa de surfactante, predispondo-os à síndrome da angústia respiratória (SAR). Outros problemas que normalmente acometem os pré-termos são a hipóxia, acidose e hipotermia; estas, por sua vez, podem reduzir a síntese de surfactante necessária (ROBERTS et al., 2017).

Liggins (1969) observou que os cordeiros nascidos de mães que receberam doses de dexametasona, mesmo nascidos prematuros (117-123

dias), apresentavam persistência de expansão parcial dos pulmões, sugerindo a presença precoce do surfactante. Este resultado poderia ser decorrente da atividade prematura de enzimas envolvidas em uma via biosintética.

Liggins e Howie (1972) conduziram um ensaio controlado randomizado, onde eram administradas duas injeções de betametasona com intervalo de 24 horas em mães que corriam o risco de desenvolverem o parto prematuro, a fim de verificar a melhora na função pulmonar fetal. Os resultados foram revolucionários para os neonatos pré-termos, pois a mortalidade neonatal no grupo tratado foi de 3,2%, enquanto que no controle, foi 15%.

Desde então, o uso de corticosteroides antenatal vem se demonstrando benéfico em termos de redução da SAR, hemorragia periintra-ventricular, morbidade respiratória, neurológica e mortalidade neonatal (VINAGRE; MARBA, 2010).

Quando ocorre a asfixia neonatal em animais recém-nascidos, há a possibilidade de medidas paliativas, tais como a oxigenoterapia, retirada de muco da boca e narinas (mantendo, de preferência, os animais com a cabeça para baixo durante o procedimento, e suspendendo-os parcialmente pelos membros pélvicos) e fricção forte no dorso com toalha e/ou capim seco. A temperatura corpórea deve ser monitorada, mantendo o animal em ambiente quente e protegendo-o do vento (BOVINO, 2011).

7. Sistema antioxidante neonatal

O sistema respiratório fetal como um todo, sofre mudanças no final da gestação. O sistema tensoativo e o sistema antioxidante se desenvolvem em paralelo, com o pico de desenvolvimento no final da gestação, preparando o feto para ambiente extrauterino, (FRANK; LEWIS; SOSENKO, 1985; FRANK; SOSENKO, 1987; ROBERTS et al., 2017).

O início da produção e secreção de surfactantes se dá com o feto ainda no útero, mesmo que ainda as suas necessidades de oxigenação estejam sendo supridas pela circulação materna (FRANK; LEWIS; SOSENKO, 1985).

O sistema tensoativo é responsável em alinhar os espaços entre ar e água no pulmão, além de proporcionar a estabilidade alveolar enquanto o sistema enzimático antioxidante assegura que estes neonatos tenham o início da função pulmonar bem sucedida, pois as enzimas antioxidantes - superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase possuem a função de eliminar ou desintoxicar os metabólitos do O₂ que são altamente reativos e potencialmente citotóxicos, e estes metabólitos são produzidos naturalmente nos processos de respiração aeróbica de todas as células (FRANK; LEWIS; SOSENKO, 1985; FRANK, SOSENKO, 1987; ROBERTS et al., 2017)

O início das atividades das enzimas antioxidantes no pulmão fetal tem o seu pico de aumento no final da gestação. Diante de tais afirmações, realizou-se um trabalho com ratas utilizando glicocorticoides, constatando-se rápido amadurecimento pulmonar, com estímulo do sistema antioxidante, acelerando sua maturação. Mesmo os animais que sofreram hiperoxia, as enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase demonstraram padrão acelerado de maturação em comparação ao grupo controle, que não receberam a medicação (FRANK; LEWIS; SOSENKO, 1985). Segundo os autores, a aceleração no desenvolvimento nestes dois sistemas beneficia os recém-nascidos prematuros, principalmente aqueles que necessitam de terapia, pois o sistema antioxidante desenvolvido ajuda a proteger os pulmões prematuros de complicações tóxicas.

8. Efeitos da corticoterapia antenatal em cabras gestantes e cabritos

Segundo Caldas et al. (2012), os esteróides pré-natais agem como imunomoduladores com relação as EROS, o que é de grande vantagem para este período, já que as intercorrências gestacionais e de parto estão

associadas à ativação excessiva, intensa e prolongada dos radicais livres, podendo resultar em lesão celular e tecidual, tanto na gestante quanto no feto, visto que o neutrófilo humano fetal é capaz de produzir radicais superóxidos tanto quanto as células de um adulto.

Em um estudo realizado em indivíduos normais adultos (sem nenhum antecedentes de doença crônica significativa, incluindo doença endócrina), que receberam uma única dose de hidrocortisona por meio intravenosa, foram relatadas alterações (redução) nos níveis de EROS. Este efeito começou a ocorrer 30 minutos após a administração da medicação e permaneceu por, pelo menos, 24 horas (DANDONA et al., 1998).

Os resultados obtidos por Caldas et al. (2012), corroboram com o efeito supressor da corticoterapia antenatal, já que mães que receberam duas doses de dexametasona, cujo parto ocorreu pelo menos 24 horas depois da segunda dose, foi observado produção basal de ROI e de IL-6 (interleucina-6) significativamente suprimida nos recém-nascidos, sugerindo ação tempo-dependente.

O feto sujeito ao parto prematuro pode se beneficiar do efeito supressor da medicação, pois ao suprimir parte do estresse oxidativo e inflamatório, permite transição neonatal precoce mais equilibrada, diminuindo as chances de desenvolvimento de distúrbios hemodinâmicos graves (CALDAS et al., 2012).

Em cordeiros pré-termos o tratamento antenatal com dexametasona às 15 h, 1, 2 e 7 dias antes do parto, resultaram em supressão na produção do peróxido de hidrogênio, da IL-6 e da capacidade de fagocitose. O efeito deste tratamento foi tempo-dependente, e ao final dos sete dias após a aplicação, já não incidiam mais (KRAMER et al., 2004).

Em outro trabalho realizado em ratos, o uso agudo de corticosteroides trouxe benefícios para o tecido pulmonar, contrariando os resultados obtidos pelo uso crônico, pois no uso agudo da metilprednisolona houve aumento nos níveis de antioxidantes no tecido pulmonar e ausência de efeito sobre a produção de EROS, sugerindo um mecanismo de proteção contra a geração de EROS após a exposição à medicação. Enquanto no tratamento crônico foi

observado aumento na produção de EROS, seguido de diminuição na capacidade antioxidante (TORRES et al., 2014).

9. Objetivos

- Avaliar a produção de hidroperóxidos em cabritos prematuros de 141 dias, em decorrência da dose, tempo, frequência e intervalo de administração da dexametasona no período neonatal.
- Avaliar a capacidade antioxidante de cabritos prematuros de 141 dias, em decorrência da dose, tempo, frequência e intervalo de administração da dexametasona no período neonatal.
- Avaliar a produção de hidroperóxidos em cabras em decorrência da dose, tempo, frequência e intervalo de administração de dexametasona no período neonatal, que passaram por cesariana eletiva aos 141 dias gestação.
- Avaliar a capacidade antioxidante de cabras em decorrência da dose, tempo, frequência e intervalo de administração de dexametasona no período neonatal, que passaram por cesariana eletiva aos 141 dias gestação.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, A. S. R. **Influência do estresse oxidativo no desenvolvimento da hipertrofia e insuficiência cardíaca induzida pelo hipertireoidismo em ratos**. 2006. 125 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

ASLANI, B. A.; GHOBADI, S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. **Life Sciences**, v. 146, p.163-173, 2016.

BALLARD, P. L.; BALLARD, R. A. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v. 173, n. 1, p.254-262, 1995.

BANERJEE, A.K. et al. Oxidant, antioxidant and physical exercise. **Molecular and Cellular Biochemistry**, India, v.12, p.307–312, 2003.

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

BORGES, C. H. P.; BRESSLAU S. Manejo e alimentação de cabras em lactação. Teresópolis: Fundação Educacional Serra dos Órgãos, 2003. **Treinamento em Gado Leiteiro**. Disponível em: <<https://www.caprilvirtual.com.br/Artigos/ManejoAlimentacaoCabrasLactacao.pdf>> Acesso em: 1 de abril de 2018.

BORGES, J.R.J. et al. Doenças hepáticas em ovinos e caprinos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA, 8., 2009, Belo Horizonte. **Anais eletrônicos...** Belo Horizonte: Ciência Animal, 2009. Disponível em: <

<https://www.revistas.ufg.br/vet/article/view/7699/5462>> Acesso em: 19 de março de 2018.

BOVINO, F. **Determinação do escore Apgar, dos valores hemogasométricos e do proteinograma sérico em cordeiros (*Ovis aries*) nascidos de partos normais e de cesarianas.** 2011. 86 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2011.

BRAUN JUNIOR, Willian. Parturition and Dystocia in the Goat. In: YOUNGQUIST, Robert S.; THRELFALL, Walter. **Current Therapy in Large Animal Theriogenology.** 2.ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2007. Cap. 73. p. 591-594.

BROZOS, C.; MAVROGIANNI, V. S.; FTHENAKIS, G. C. Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 27, p.105-113, 2011.

CALDAS, J. P. et al. Antenatal maternal corticosteroid administration and markers of oxidative stress and inflammation in umbilical cord blood from very low birth weight preterm newborn infants. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v.88, n. 1, p.61-66, 2012.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food and Chemical Toxicology**, v.51, p.15-25, 2013.

CELI, P.; TRANA, A.; QUARANTA, A. Metabolic profile and oxidative status in goats during the peripartum period. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v.48, n.7, p.1004-1008, 2008.

CELI, Pietro. The role of oxidative stress in small ruminants health and production. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, n.1, p.348-363, 2010.

COOPER, C. E. et al. Exercise, free radicals and oxidative stress. **Biochemical Society Transactions**, v.30, n.2, p.280-285, 2002.

COSTA R. G. et al. Utilização de modelos matemáticos para estimar a retenção de minerais em cabras durante a gestação. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 32, n. 2, p.425-430, 2003.

DANDONA, P. et al. Effect of hydrocortisone on oxygen free radical generation by mononuclear cells. **Metabolism**, v. 47, n. 7, p.788-791, 1998.

DIMITRIJEVIĆ, B. et al. Effects of infection intensity with *Strongyloides papillosus* and albendazole treatment on development of oxidative/nitrosative stress in sheep. **Veterinary Parasitology**, v.186, n.4, p.364-375, 2012.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p.1-1, 1997.

FRANK, L.; LEWIS, P. L.; SOSENKO, I. R. S. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. **Pediatrics**, v.75, n. 3, p.1-1, 1985.

FRANK, L.; SOSENKO, R. S. I. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. **The Journal of Pediatrics**, v. 110, n. 1, p.9-14, 1987.

GASPARELLI, E. R. F. **Determinação da atividade sérica de enzimas hepáticas e da concentração de uréia, creatinina, cortisol, imunoglobulina G dos valores hemogasométricos de bezerros da raça Nelore oriundos de fertilização in vivo (FV) e fertilização in vitro (FIV).** 2007. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Número de cabeças do efetivo da pecuária: em mil cabeças**, 2015. Disponível em: <<https://brasilemsintese.ibge.gov.br/agropecuaria/efetivos-da-pecuaria.html>> Acesso em: 12 de junho de 2017

KRAMER, B. W. et al. Antenatal betamethasone changes cord blood monocyte responses to endotoxin in preterm lambs. **Pediatric Research**, v.55, n.5, p.764-768, 2004.

KUSS, F. Agentes oxidantes e antioxidantes. Rio grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005. **Disciplina de Bioquímica do tecido animal.** Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/ag_oxid_antioxid.pdf>. Acesso em: 24 jul. 2017.

LIGGINS, G. C. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids: Postgraduate School of Obstetrics & Gynaecology, University of Auckland. **Journal of Endocrinology**, Nova Zelandia, v.45, n.4, p.515-523, 1969.

LIGGINS, G. C.; HOWIE, R. N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. **American Academy of Pediatrics**, v.50, n.4, p.515-525, 1972.

LIPKO-PRZYBYLSKA, J.; KANKOFER, M. Antioxidant defence of colostrum and milk in consecutive lactations in sows. **Irish Veterinary Journal**, v.65, n.1, p.4, 2012.

LYKKESFELDT, J.; SVENDSEN, O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. **The Veterinary Journal**, v.173, n.3, p.502-511, 2007.

MAGDER, S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? **Critical Care**, v. 10, n. 1, p.1-8, 2006.

MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, v.66, n. 3, p.54-57, 2014.

MEDEIROS, L. P. et al. **Caprinos: princípios básicos para sua exploração**. Brasília: EMBRAPA, 1994.

MEIJERING A. Dystocia and stillbirth in cattle – A review of causes, relations and implications. **Livestock Production Science**, v. 11, p. 143-77, 1984.

MENG, D. et al. Detection of cellular redox reactions and antioxidant activity assays. **Journal of Functional Foods**, v. 37, p.467-479, 2017.

MILLER, J K; BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA, E. Oxidative Stress, Antioxidants, and Animal Function. **Journal of Dairy Science**, Polônia, v. 76, n. 9, p.2812-2823, 1993.

NASCIMENTO, M. P. et al. Metabolismo oxidativo e perfil bioquímico de ovelhas santa inês no período periparto: efeito da suplementação parenteral com vitamina E. **Semina: Ciências Agrárias**, v.36, n.3, p.1397-1407, 2015.

PATIL, S. B.; KODLIWADMATH, M. V.; KODLIWADMATH, S. M. Study of oxidative stress and enzymatic antioxidants in normal pregnancy. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, Karnataka, v. 22, n. 1, p.135-137, 2007.

POLGLASE, G. R. et al. Maternal and intra-amniotic corticosteroid effects on lung morphometry in preterm lambs. **Pediatric Research**, v. 62, n. 1, p.32-36, 2007.

PRESTES, N. C.; LANDIM-ALVARENGA, F. C. **Obstetrícia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

ROBERTS, D. et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Cochrane Data base of Systematic Reviews**, 2017. Disponível em: <<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub3/abstract>> Acesso em: 30 de junho de 2017.

ROMEJKO-WOLNIEWICZ, E.; TELIGA-CZAJKOWSKA, J.; CZAJKOWSKI, K. Antenatal steroids: can we optimize the dose?. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 26, n. 2, p.77-82, 2014.

SEZIK, M. et al. Ultra-high dose of intra-amniotic or direct fetal intramuscular betamethasone for lung maturation in the preterm goat model. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v.164, n. 1, p.15-23, 2012.

SILVA SOBRINHO, A. G.; GONZAGA NETO, S. Produção de carne caprina e cortes da carcaça. Jaboticabal: Universidade Estadual Paulista, 2004. **Almanaque do Campo**. Disponível em: <<http://www.almanaquedocampo.com.br/imagens/files/producao%20de%20carne%20caprina%20e%20cortes.pdf>>. Acesso em: 19 de julho de 2018.

SILVA, C. T.; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p.38-42, 2014.

SILVA, M. G. C. M.; DINIZ, C. R.; ROSADO, A. C. Criação racional de caprinos. Lavras: Universidade Federal de Lavras, 2015. **Curso de Qualificação Profissional**. Disponível em: <http://repositorio.ufla.br/bitstream/1/11492/1/LIVRO_Cria%C3%A7%C3%A3o%20racional%20de%20caprinos.pdf> Acesso em 5 de março de 2018

SMITH L. et al. Normal Development of the Lung and Premature Birth. **Pediatric Respiratory Reviews**, v. 11, n. 3, p.135-142, 2010.

TORRES, R. L. et al. Effects of acute and chronic administration of methylprednisolone on oxidative stress in rat lungs. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.40, n. 3, p.238-243, 2014.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 1, p.44-84, 2007.

VIEIRA, V. E. **Perfil hormonal no pré e pós-parto em cabras sem padrão racial definido - SPRD**. 2006. 89 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2006.

VINAGRE, L. E. F.; MARBA, S. T. M. Uso antenatal do corticosteroide e hemorragia peri-intraventricular. **Revista Paulista de Pediatria**, v.28, n.3, p.346-352, 2010.

Capítulo 2

**CAPÍTULO 2 – PRODUÇÃO DE HIDROPEROXIDOS E CAPACIDADE
ANTIOXIDANTE NO PLASMA DE CABRITOS PRAMATUROS E DE
CABRAS SUBMETIDAS A VÁRIOS PROTOCOLOS DE CORTICOTERAPIA
ANTENATAL**

SILVA, E. L. S; FEITOSA, F.L.F. ET AL.

RESUMO - Durante a gestação e parto, muitos reativos de oxigênio são gerados, porém existem estímulos regulatórios, como no caso a capacidade antioxidante, que precisam ser avaliados para garantir principalmente a sobrevivência dos recém-nascidos e de suas mães no pós-parto. Este trabalho teve como objetivos mensurar a produção de hidroperóxidos e a capacidade antioxidante de cabritos pré-termos, após as cabras serem submetidas a diferentes protocolos de corticoterapia antenatal. Os tratamentos foram divididos em quatro grupos, com diferentes dosagens e frequências de aplicação de dexametasona pré-natal. Para as análises de d-ROMs (Reactive Oxygen Metabolites) e BAP (Biological Antioxidant Potential), utilizou-se espectrofotômetro de sistema analítico de radicais livres, Fras4 Evolve (h&dsrl®), obtendo-se, então, os padrões de concentração de hidroperóxidos e o potencial antioxidante biológico do plasma, respectivamente. De acordo com os protocolos utilizados e independentemente da quantidade de dexametasona aplicada nas mães, constatou-se efeito positivo nos neonatos prematuros, favorecendo a sobrevivência desses animais. Contudo, observou-se que nos filhos de cabras que receberam doses menores de corticoides mais precocemente com subseqüente elevações em suas concentrações no período pré-natal possuíram menores taxas de espécies reativas de oxigênio e maior estímulo à maturação do sistema antioxidante. Os diferentes protocolos administrados nas cabras prenhes não apresentaram diferença estatística na sua capacidade antioxidante e tão pouco na produção de d-ROMs. Dessa forma, a utilização da dexametasona com o intuito de antecipar um nascimento, não prejudica a sobrevivência dos prematuros, podendo ser indicada, quando necessário, e inserida na rotina hospitalar de casos envolvendo pequenos ruminantes.

PALAVRAS CHAVES: Antioxidantes, Cesárea, Dexametasona, Prematuro, Ruminantes.

10. Introdução

O aumento da produção de radicais livres na gestação ocorre em decorrência do desenvolvimento natural do período gestacional, pois há elevação da demanda de oxigênio e energética, e estes são produtores das espécies reativas do oxigênio. Consequentemente há elevação no consumo da capacidade antioxidante, podendo acarretar em desequilíbrio negativo ao sistema antioxidante, expondo esses animais a enfrentarem um provável quadro de estresse oxidativo (MUTLU et al., 2011).

O estresse oxidativo decorre quando as espécies oxidantes excedem a capacidade antioxidante, e o desequilíbrio desse sistema pode resultar em pequenos danos celulares e teciduais. (PERRONE et al., 2010; CELI; TRANA; CLAPS, 2010; MUTLU et al., 2011).

O equilíbrio entre sistema antioxidante e pró-oxidantes estão associados a vários mecanismos de regulação dos processos reprodutivos, como alterações no ciclo lúteo e endometriais, desenvolvimento folicular, ovulação, fertilização, embriogênese, implantação embrionária, diferenciação e crescimento da placenta (AL-GUBORY; FOWLER; GARREL, 2010).

Quando há desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes, há o início do estresse oxidativo, o qual tem sido associado a várias condições patológicas nos ruminantes, com ênfase na vaca leiteira, tais como retenção de placenta, edema de úbere e mastite (CELI; TRANA; CLAPS, 2010). A produção exacerbada de EROS (espécies reativas de oxigênio) está diretamente envolvida, além de afetar em uma variedade de funções fisiológicas no trato reprodutivo feminino (CELI; TRANA; CLAPS, 2010; CELI, 2010).

Assim como a mãe, o neonato também está exposto a produção de radicais livres e a sofrer com o seu desequilíbrio, visto que o feto está habituado a um ambiente com baixa concentração de oxigênio, ficando exposto, ao nascer, a um ambiente rico em oxigênio, além de ter que dar início a respiração pulmonar autônoma (YIN et al., 2013). Nesse caso, o contato com

oxigênio ambiental, está associado a várias patologias registradas em recém-nascidos (YIN et al., 2013), influenciando, dessa forma, no desequilíbrio dos antioxidantes.

O sistema antioxidante, assim como o sistema respiratório fetal como um todo, sofrem mudanças no final da gestação, em resposta ao aumento dos corticoides circulantes endógenos, que interagem com outros hormônios, e assim, modulam processos fisiológicos importantes na maturação dos tecidos e sistemas; estes eventos ocorrem como preparação do feto para o ambiente extrauterino (FRANK; LEWIS; SOSENKO, 1985; FRANK; SOSENKO, 1987; ROBERTS et al., 2017; BALLARD; BALLARD, 1995).

A transição feto-neonato é evento com alta complexidade para o neonato a termo, e este nível de dificuldade aumenta quando se aborda recém-nascidos prematuros (REGAZZI, 2015), pois o prematuro não usufrui de toda a preparação fisiológica acima citada, pois há o adiantamento do parto. Assim, o nascimento prematuro define um neonato com vários graus de imaturidade, e para que se aumente as chances de sobrevivência, torna-se necessária a utilização de corticoterapia antenatal. Para tanto, é recomendável que a mãe receba dosagens de corticoides sintéticos, que, por sua vez, fazem o papel dos corticoides naturais que teriam sua ação apenas próxima ao parto, preparando o pré-termo para o ambiente extrauterino (CALDAS et al., 2012; CROWTHER et al., 2015).

Com a administração de corticóides antenatais, o pulmão sofre ação de um número limitado de proteínas, como os componentes surfactantes e as principais enzimas lipogênicas. As reações ocasionadas devido a ação desses componentes promovem a aceleração no processo normal de desenvolvimento pulmonar, como também em outros tecidos, diminuindo os riscos de morte de um neonato prematuro por doenças ocasionadas pela imaturidade (BALLARD; BALLARD, 1995; ROBERTS et al., 2017).

Os corticoides também são conhecidos por possuírem ação imunomoduladora com relação aos EROS, o que é de grande vantagem para este período, já que as intercorrências gestacionais e de parto estão

associadas à ativação excessiva, intensa e prolongada dos radicais livres, podendo resultar em lesão celular e tecidual, tanto para gestante quanto para o feto, visto que o neutrófilo humano fetal é capaz de produzir radicais superóxidos tanto quanto as células de um adulto (CALDAS et al., 2012).

Frank, Lewis e Sosenko (1985) relataram que o uso de corticóides Antenatais também promove desenvolvimento prematuro da capacidade antioxidante neonatal, o que é de suma importância, pois este sistema enzimático antioxidante assegura que estes neonatos tenham o início da função pulmonar bem sucedida, visto que este sistema possui a função de eliminar ou desintoxicar os metabólitos do O₂ que são altamente reativos e potencialmente citotóxicos (FRANK; LEWIS; SOSENKO, 1985; FRANK, SOSENKO, 1987; ROBERTS et al., 2017).

Este trabalho teve como objetivo avaliar o perfil de hidroperóxidos e a capacidade antioxidante de cabras e cabritos prematuros pós-parto, após a administração de diferentes protocolos de corticoterapia antes do parto.

11. Materiais e métodos

O presente estudo foi submetido à avaliação pelo comitê de ética animal (CEUA) da Faculdade de Odontologia, UNESP/Araçatuba (Protocolo FOA-2016/00235). Para a realização deste trabalho foram utilizadas 23 cabras, mestiças de Bôer, provenientes de rebanho da Faculdade de Medicina Veterinária da UNESP, Campus de Araçatuba. Estas foram submetidas a diferentes protocolos de corticoterapia antenatal e submetidas a cirurgia eletiva aos 141 dias de gestação, obtendo-se 37 cabritos.

Quadro 1– Protocolos de corticoterapia antenatal realizados de acordo com o período gestacional das cabras

GRUPOS	I	II	III	IV
DIAS GESTAÇÃO				
133	-	2 mg/SID	-	-
134	-	2 mg/SID	-	-
135	-	2 mg/SID	-	-
136	-	2 mg/SID	-	-
137	-	4 mg/SID	-	4 mg/SID
138	-	4 mg/SID	-	8 mg/SID
139	20 mg/SID	4 mg/SID	16 mg BID	16 mg/SID
140	-	20 mg/SID	16 mg BID	20 mg/SID



Figura 1 – Reprodutor com peitoral tingido de vermelho para marcar a cabra no momento da monta.

Fonte: Próprio autor



Figura 2 – Cabra com pelagem branca marcada na região lombo-sacra, após aceitação de monta do macho.

Fonte: Próprio autor



Figura 3 – Cabrito sobre a mãe, logo após o nascimento via cesariana

Fonte: Próprio autor



Figuras 4 – Cabra e cabritos prematuros com 12 horas após a cirurgia, em posição quadrupedal e mamando voluntariamente.

Fonte: Próprio autor

Entre as 27 cabras, quatro cabras tiveram parto normal no mesmo dia que iriam ser submetidas à cirurgia eletiva, sendo duas do grupo 2 e duas do grupo 4.

Para avaliação, selecionou-se, pelo elevado custo dos kits, apenas algumas mães e alguns cabritos, perfazendo um número de quatro animais por grupo de cabras. Os grupos I e III foram constituídos por sete cabritos por grupo, enquanto que os grupos II e IV foram utilizados seis cabritos em cada um deles.

Foi dada preferência aos cabritos que permaneceram vivos e as mães em que seus cabritos permaneceram vivos. Apenas nos grupos II e IV, foram incluídas também uma cabra que desenvolveu parto normal, para igualar o número dos grupos, mas que já havia recebido todo o protocolo, cujo desencadeamento do parto destas cabras se deu no mesmo dia que iria ocorrer à cesariana eletiva; de forma geral, as cabras foram escolhidas aleatoriamente.

Após o nascimento o cabrito foi colocado próximo à mãe para mamar o colostro; se após 2 horas do nascimento o cabrito não viesse a mamar na mãe voluntariamente, fornecia-se colostro por meio de mamadeiras, com volume estabelecido em 10% do seu peso vivo.

As cabras foram mantidas a pasto e suplementadas com silagem e ração comercial, indicada para a espécie caprina. Próximo a data prevista da realização da cesariana, transferiu-se os animais para a baia, para facilitar o manejo. O bode utilizado como reprodutor era marcado na região peitoral com tinta a cada 36 horas (Figura 1), sendo a cor alterada em intervalos de 15 dias. Com as datas de cobertura das cabras, realizou-se exame ultrassonográfico (DP 2200 Vet, Mindray) abdominal para confirmação da gestação entre 45 e 60 dias após a última data de cobertura.

O procedimento anestésico adotado nas cirurgias cesarianas empregou a anestesia local com bloqueio paravertebral proximal nos ramos nervosos das vértebras T13, L1 e L2, utilizando-se cloridrato de lidocaína (Xylestesin® 2%, Cristália), no volume de 5mL em cada ponto dorsal e ventral aos processos transversos. Associou-se à anestesia peridural lombossacro (L6- S1) com sulfato de morfina (Dimorf®, Cristália) na dose de 0,1 mg/kg diluída em 5 mL de solução fisiológica. Nos casos em que a anestesia paravertebral não foi eficiente, realizou-se bloqueio infiltrativo no local da incisão com cloridrato de lidocaína. O procedimento cirúrgico foi realizado com as cabras colocadas em decúbito lateral direito, para incisão em região do flanco esquerdo, conforme técnica descrita por Tibary e Van Metre (2004), sempre realizado no mesmo horário e pela mesma equipe cirúrgica.

Para analisar d-ROMs e BAP foram feitas coletas de sangue por punção da veia jugular nos respectivos momentos com referência ao nascimento de cada neonato: nas cabras aos 15 minutos (M15) após o nascimento dos cabritos e nos cabritos aos 15 minutos (M15), 24 horas (M24) e 48 horas (M48). O sangue coletado foi transferido para tubos heparinizados com lítio, sendo as amostras centrifugadas a 3000 r.p.m. por 10 minutos, como

recomendado pelo fabricante, e o plasma congelado a -80°C até o momento da análise, que foi realizada de uma só vez.

12. Teste d-ROMs (Reactive Oxygen Metabolites)

O presente estudo realizou os testes em um espectrofotômetro de sistema analítico de radicais livres, FRAS 4 EVOLVO (H&D srl®), onde o teste de d-ROMs mensura a concentração de hidroperóxidos no sangue, estes são uma classe de espécies oxidantes químicas pertencentes ao grupo mais amplo de metabólitos reativos do oxigênio (CELI; SULLIVAN; EVANS, 2010).

A geração de hidroperóxidos ocorre através da oxidação de várias moléculas, que podem ser desde glucósidos, lipídios, aminoácidos, peptídeos, proteínas e nucleotídeos, e para que este hidroperóxidos produzem radicais livres basta estarem na presença de ferro livre, e são considerados marcadores específicos de dano oxidativo (CELI; SULLIVAN; EVANS, 2010).

O método possibilita estimar a quantidade de hidroperóxido em $10\mu\text{L}$ de plasma. Com a utilização de 1 mL de tampão ácido (acetato a pH 4,8), há descompartimentação de ferro das proteínas de transporte, e o ferro liberado ataca o grupo de hidroperóxidos, catalisando a formação reativa de metabólitos de oxigênio pela reação de Fenton (KAKITA et al., 2006; BUONOCORE et al., 2000).



Por meio da reação de Fenton, os radicais livres presentes na amostra juntamente com o ferro, produzem os radicais alcoxil (RO^{\bullet}) e peroxil (ROO^{\bullet}). A quantidade produzida desses radicais será diretamente proporcional ao dos peróxidos presentes no plasma, que são capazes de oxidar uma amina

aromática substituída com alquilo (A-NH₂, dissolvida em mistura cromogênica), a 37°C transformando-os em um derivado de cor rosa ([A-NH₂[•]]⁺) (KAKITA et al., 2006; BUONOCORE et al., 2000)



A intensidade da coloração ao longo da reação foi fotometricamente monitorada, e a cor desenvolvida é diretamente proporcional à concentração de hidroperóxidos. Os resultados foram expressos em unidades arbitrárias convencionais, denominadas unidades Carritelli (U.Carr.), equivalentes a concentração de 0,08 mg/dL de peróxido de hidrogênio.

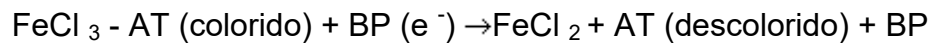
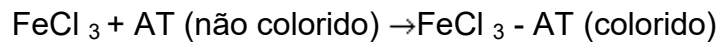
13. Teste BAP (Biological Antioxidant Potential)

O teste BAP é um teste fotométrico que mede o potencial antioxidante biológico do plasma, fornecendo uma medida global de vários antioxidantes, incluindo o ácido úrico, ácido ascórbico, proteínas, α-tocoferol e bilirrubina. (CELI, 2010). Este teste mede a capacidade da amostra de plasma em reduzir o ferro da forma férrica (Fe³⁺) à forma ferrosa (Fe²⁺) (CELI; SULLIVAN; EVANS, 2010).

Para tanto foi utilizado o kit de análise comercial (Diacron srl), que é uma solução colorida, previamente preparada com uma mistura de cloreto férrico (FeCl₃) adicionados a um substrato cromogênico especial (derivado de tiocianato) (KAKITA et al., 2006).

Este substrato de cromogênio contém íons férricos (Fe³⁺) ligados e ao adicionar 10 µL de plasma que é um sistema de redução/antioxidante, este é capaz de reduzir esses mesmos Fe³⁺ a Fe²⁺, descolorindo a presente solução (KAKITA et al., 2006). A mistura é colocada no aparelho de espectrofotômetro,

e a descoloração é medida, e a intensidade desta alteração cromática é considerada diretamente proporcional a capacidade de redução ou potencial antioxidante total do plasma analisado (KAKITA et al., 2006).



- AT (não colorido) é um derivado de tiocianato (não colorido)
- $\text{FeCl}_3 - \text{AT}$ (colorido) é um complexo colorido de cloreto férrico com derivado de tiocianato
- BP (e^-) é uma molécula da substância medida para mostrar atividade antioxidante contra íons férricos
- BP é a forma oxidada de BP (e^-)(KAKITA et al., 2006).



Figura 6 - Espectrofotômetro de sistema analítico de radicais livres, FRAS 4 EVOLVO (H&D srl®)

Fonte: Próprio autor

14. Análise estatística

Os resultados são apresentados com média \pm desvio padrão. As médias dos diferentes grupos tratados com dexametasona foram submetidas à ANOVA com medidas repetidas e comparadas através do teste Tukey. Os resultados foram analisados para a verificação de correlação entre as duas variáveis (d-ROMs e BAP), através do teste linear de Pearson, em que foi considerada significância estatística em que $p < 0,05$.

15. Resultados e discussão

Anteriormente ao início do projeto foi observado o tempo gestacional normal de algumas cabras mestiças de Bôer criadas em nossas condições de manejo que poder-se-ia influenciar o mesmo, tais como temperatura ambiente da região, alimentação, entre outros. A partir deste acompanhamento foi possível concluir que o tempo gestacional destas cabras variava entre 151 e 155 dias. Desta forma, e de maneira geral, os prematuros foram retirados das suas mães, cerca de 11 dias antes da data prevista para a parturição normal, tempo mínimo considerado para animais da referida espécie, no que concerne à maturação tecidual (pulmonar) e taxa de sobrevivência pós-nascimento.

As mortalidades dos prematuros ocorreram nos grupos I (3/10) e III (3/9), durante os primeiros 60 minutos de vida. Destes, cinco morreram, possivelmente, por insuficiência respiratória (síndrome da angústia respiratória) e um por trauma (pisadura e fratura de costelas, com perfuração de pulmões) por sua mãe.

No presente trabalho, ao comparar-se os quatro grupos, os fatores tempo e dosagem (para os cabritos) não tiveram influência significativa ($p > 0,05$) sobre a capacidade antioxidante, logo após o nascimento (M15), assim como também nas 24 horas após o nascimento.

Tabela 1 – Concentrações de d-ROMs e BAP (média \pm desvio padrão) em plasma sanguíneos de cabritos pré-termos, submetidos a diferentes protocolos de corticoterapia (I, II, III e IV), aos 15 minutos (M15), 24 horas (M24) e 48 horas (M48) após o nascimento.

Variável	Momento	I	II	III	IV
d-ROMs (U.Carr)	M₁₅	47,3 \pm 21,7 ^{Ab}	18 \pm 7,8 ^{Bb}	28,3 \pm 12,2 ^B	24,2 \pm 6,0 ^B
	M₂₄	39,6 \pm 15,6 ^b	35,8 \pm 10,4 ^{ab}	44,2 \pm 7,4	41,2 \pm 14,4
	M₄₈	67,3 \pm 26,6 ^{Aa}	48,8 \pm 21,6 ^{Ba}	49,8 \pm 4,4 ^B	39,8 \pm 9,6 ^B
BAP (μmol/L)	M₁₅	1770 \pm 327	1808 \pm 382	1502 \pm 260 ^b	1569 \pm 487 ^b
	M₂₄	1595 \pm 646	1738 \pm 218	2151 \pm 473 ^a	1634 \pm 478 ^b
	M₄₈	1726 \pm 462 ^B	1843 \pm 532 ^B	1641 \pm 352 ^{Bb}	2495 \pm 577 ^{Aa}

Médias seguidas de letras distintas, maiúsculas na linha e minúsculas na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Observou-se que houve correlação negativa entre as variáveis, já que nos cabritos, a produção de d-ROMs (Tabela 1) foi maior quando as cabras receberam uma única dose de dexametasona, aos 139 dias de gestação (grupo I). Estes dados sugerem, que, quando o corticoide é aplicado em doses crescentes e por maior período de tempo ocorre menor produção de espécies reativas de oxigênio, o que é possível observar quando compara-se os valores obtidos pelos outros grupos.

Walther, Jobe E Ikegami (1998), observando a influência de dosagens pré-natais repetidas de glicocorticoides em intervalos de 104 e 124 dias de gestação e com cesariana eletiva aos 125 dias para obtenção de cordeiros pré-maturo viáveis, constataram que quando a dosagem foi realizada de uma só vez, a produção de EROS foi maior e o efeito da estimulação da maturação da capacidade antioxidante foi menor, quando comparado aos grupos que receberam dosagens repetidas, corroborando com os nossos resultados. Ao exporem monócitos a endotoxinas, Kramer et al., (2004), constataram que as células de defesa das ovelhas adultas possuíam o triplo de produção de peróxido de hidrogênio, quando comparadas com ao do sangue umbilical dos

animais recém-nascidos, cujo as mães haviam recebido corticoterapia antenatal, indicando que a administração de corticoides em ovelhas prenhes, apresentou o poder de suprimir a produção de H_2O_2 pelos monócitos dos fetos.

Regazzi (2015), utilizando a betametasona em cordeiros, descreveu que o corticoide pode influenciar na regulação do mecanismo antioxidante neonatal, permitindo que haja estímulo na atividade da enzima superóxido dismutase. Desse modo, ao observar os valores de BAP (Tabela 1), pôde-se constatar aumento considerável no grupo IV, no período de 48 horas após o nascimento, comparado aos momentos anteriores deste mesmo grupo, como também com relação aos outros grupos nos diferentes momentos, sugerindo que a hipótese de que a aplicação repetida em doses crescentes e em maior frequência influenciaram positivamente no potencial antioxidante dos neonatos, quando comparamos as médias encontradas nos outros grupos.

Dentre os diferentes protocolos administrados, o do grupo I foi o único em que suas médias sobressaíram com relação aos outros grupos, fato este que pode ser observado em dois momentos, aos 15 minutos como também às 48 horas após o nascimento. Quando observa-se a produção de EROS dentro de cada grupo, os grupos I e II, demonstraram que, quanto maior o tempo de vida dos animais, maior, também, era a produção de radicais livres, estando de acordo com o relatado por YIN et al., (2013), que afirmaram que a produção de radicais livres tendem a aumentar após o nascimento, mas com o tempo, passa a existir equilíbrio. Estes autores, ao estudarem leitões, relataram que os animais, aos sete dias de nascidos, começavam a apresentar redução dos EROS, demonstrando que houve o desenvolvimento da capacidade antioxidante e a recuperação do equilíbrio oxidativo. Este relato também está de acordo quando observou-se, no presente estudo, o aumento da capacidade antioxidante do grupo IV às 48 horas após o nascimento.

O grupo I, mesmo apresentando a maior média de d-ROMs com relação aos demais, não foi acompanhado com os menores valores de BAP, como esperado (Tabela 1), já que, quanto maior os valores de pró-oxidantes, maiores dever-se-ia ser o consumo de antioxidantes, sugerindo, assim, que os animais

do grupo I, mesmo estando predispostos a um maior risco de desenvolver estresse oxidativo, foram capazes de promover adequada produção de antioxidantes e manter-se pareados com os valores de BAP dos grupos II e III.

Em um trabalho realizado com recém-nascidos pré-termo em três diferentes classes de peso, foi observado que os neonatos prematuros apresentaram menor nível de antioxidantes totais e antioxidantes não enzimáticos no sangue do cordão umbilical, quando comparados ao sangue do cordão umbilical de recém-nascidos a termo, tendo em vista que estes são a primeira linha de defesa contra as EROS, sugerindo, assim, que neonatos pré-termos estão mais envolvidos com um possível estresse oxidativo (NEGI et al., 2011).

Com relação às cabras, de acordo com os valores encontrados, não se verificou correlação ($p > 0,05$) entre as variáveis d-ROMs e BAP (Tabela 2). Esses resultados podem estar associados ao pequeno número de animais analisado, fazendo com que os testes utilizados não fossem capazes de aferir diferença entre tais variáveis.

Quando compara-se ovelhas e cabras gestantes com não gestantes, é nítido que há alterações na produção de radicais livres e na capacidade antioxidante em ambas as espécies, por decorrência da prenhez, e conseqüentemente, pela maior propensão a apresentarem o estresse oxidativo (NAWITO et al., 2016).

Os resultados obtidos por este trabalho permitem observar, que, independente dos protocolos administrados às mães, não ocorreu diferença quanto a produção de d-ROMs entre os diferentes grupos. Da mesma forma, não houve diferença na capacidade antioxidante, o que já era esperado, visto que não constatou-se diferença entre a produção das EROS, e desse modo, não haveria discrepância no consumo da capacidade antioxidante.

Tabela 2– Concentrações de d-ROMs e BAP (média ± desvio padrão) em plasma sanguíneo de cabras que foram submetidos a diferentes protocolos de corticoterapia antenatal (G1, G2, G3 e G4), no dia do parto (cesariana/normal).

Grupo*	d-ROMs (U.Carr)		BAP (µmol/L)	
	Média	Desvio	Média	Desvio
G1	74,3	3,5	1763	322
GII	54,5	11,0	1426	413
GIII	74,3	14,7	1705	291
GIV	70,3	23,5	1469	207
P	0,249		0,378	

*Não existe diferença significativa entre os Grupos ($p > 0,05$)

Com a aproximação do parto, cabras leiteiras apresentam aumento na produção de d-ROMs e diminuição na sua capacidade antioxidante, tendo seu ápice de produção de hidroperóxidos dois dias após o parto normal, com queda significativa aos quatro dias após o mesmo, demonstrando que estes animais estão sujeitos a um aumento no risco de estresse oxidativo neste período (CELI; TRANA; CLAPS, 2010).

Quando comparou-se os valores de cabras que tiveram o período de gestação normal com as cabras do presente trabalho, submetidas a cirurgias eletivas e utilização da corticoterapia antenatal, a produção de d-ROMs é nitidamente maior nos animais que tiveram partos a termo, pois esses animais apresentaram produção próxima de 255-265U.Carr, sendo que a média do presente estudo foi de 74,3 U.Carr (Tabela 2), nos grupos 1 E 3 (CELI; TRANA e CLAPS, 2010). Esta diferença entre valores de d-ROMs também pode ser observada em outro trabalho, em que as cabras tiveram parturição normal, sem nenhum tipo de tratamento de corticoterapia antenatal, sendo que os valores d-ROMs foram correspondentes a 115 U.Carr, no dia do parto, sugerindo que os corticoides têm influência positiva com relação à produção de radicais livres, no dia da ocorrência do parto (CELI; TRANA; QUARANTA, 2008).

Um dos motivos pelo qual pode ter ocorrido esta grande diferença entre a produção de d-ROMs entre os trabalhos comparados pode estar associado à ação dos protocolos antenatais administrados as mães, visto que a cabra foi

usada como intermediária para que o feto usufruísse dos benefícios da corticoterapia, preparando-o para o nascimento prematuro e, por conseguinte, estando a mesma exposta aos efeitos causados pela medicação, sendo que um dos efeitos dos corticoides se dá sobre a geração de espécies reativas de oxigênio.

Este efeito de redução na produção de EROS ocasionado pela administração de esteroides já foi relatado em indivíduos saudáveis (DANDONA et al., 1998), assim como naqueles que possuíam algum tipo de doença correlacionada ao aumento na produção de radicais livres (KOUTSOKERA et al., 2009; TORRES et al., 2014), bem como em recém-nascidos, cujas as mães receberam tratamento com corticosteroides previamente ao parto (KRAMER et al., 2004; CALDAS et al., 2012).

Outro fator que pode ter surtido efeito sobre a produção de EROS foi a antecipação do parto, visto que, em vacas, no final da gestação, ocorrem adaptações metabólicas para se dar início à produção de colostro, aumentando ainda mais a demanda metabólica, que já é conhecida como produtora de EROS. Essas adaptações também são individuais, possivelmente em decorrência da capacidade de regulação homeorréticas de cada animal, ocorrendo, com isso, variações diferenciadas na produção de EROS, principalmente no pós-parto (CASTILLO et al., 2005). Nas cabras este aumento na demanda de energia no final da gestação também ocorre, principalmente quando a gestação é múltipla e o aumento do consumo de energia é maior, havendo, também, elevação na produção de EROS (RODRIGUES et al., 2007).

Uma forma dos animais enfrentarem a alta produção de lipoperóxidos neste período, segundo os autores abaixo mencionados, é o aumento paralelo da produção endógena de antioxidantes dentro dos seus próprios limites; com a suplementação com antioxidante, é possível auxiliar ainda mais este mecanismo de defesa (CASTILLO et al., 2005).

Avaliando a suplementação de ovelhas no período pré-parto com vitamina E, que é um conjunto de tocoferóis mais importantes entre os antioxidantes exógenos, foi possível observar melhora no metabolismo

energético e elevação na habilidade de redução férrica plasmática, que é de grande importância, visto que, neste período, há incremento no processo metabólico, associado à modificação do metabolismo energético e maior consumo de oxigênio (NASCIMENTO et al., 2015).

Mesmo que neste estudo não tenha sido possível observar alterações nos padrões de EROS, vários são os fatores que contribuíram para as variações de produção de EROS, assim como a capacidade antioxidante, como, por exemplo, o clima, a alimentação, e suplementação com antioxidante (TRANA, et al., 2006; BERNABUCCI et al., 2002; NASCIMENTO et al., 2015; CELI; TRANA; QUARANTA, 2008; CELI; TRANA;CLAPS, 2010), sendo crescente o interesse por estas variáveis, visto que os EROS podem causar danos nos animais, refletindo em sua produtividade e perda no retorno econômico do criador.

Todos esses resultados confluem para o uso de dexametasona nas propriedades antes dos partos em cabras, destacando a importância desse estudo como pioneiro na área de neonatologia. Ainda assim, Watanabe et al. (2013) ressaltaram que o impacto do tipo de nascimento é inconclusivo, pois há trabalhos (PAAMONI-KEREN et al., 2007) que relataram que a cesárea induz ao maior estresse oxidativo, enquanto que outros (HUNG et al., 2011; SRIDHAR et al., 2007) descreveram o parto normal como maior promotor de radicais livres, e outros que afirmaram que ambas as vias de parto não influenciariam no estresse oxidativo, mas sim, na duração do trabalho de parto (VLACHOS et al., 2006; SCHULPIS et al., 2006). Dessa forma, caberá ao profissional decidir sobre o perfil do protocolo a ser utilizado e o tipo de parto mais adequado, de acordo com a situação da mãe e do feto.

16. Conclusões

Por meio dos resultados obtidos pode-se concluir que a administração de corticoides influencia no perfil de hidroperóxidos como também na

capacidade antioxidante de cabritos pré-termos. Contudo, observa-se que nos filhos de cabras que receberam, pré-natalmente, menores doses de corticoide precocemente, com subsequente elevação em suas concentrações nos períodos subsequentes (e por tempo mais prolongado), possuem menores taxas de espécies reativas de oxigênio e maior estímulo à maturação do sistema antioxidante, entre os diferentes protocolos;

Levando-se em consideração as médias obtidas das genitoras pode-se concluir que independente dos protocolos administrados nas cabras, estes não resultaram em diferença estatística na produção de hidroperóxidos, tão pouco na capacidade antioxidante, sugerindo que deva-se escolher o protocolo que mais favorece os neonatos prematuros, já que, independente de qual o protocolo escolhido, este venha apresentar os mesmos efeitos na mãe, quando se diz a respeito as variáveis estudadas. Porém, faz-se necessário mais estudos a fim de elucidar a interferência dos corticóides antenatais em pequenos ruminantes, tanto nas mães como nos recém-nascidos, visto que há grande interesse sobre a influência de doenças ocasionadas pelo estresse oxidativo, no período do parto, assim como na transição feto-neonatal prematura.

REFERÊNCIAS

AL-GUBORY, K. H.; FOWLER, P.A.; GARREL, C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.42, n.10, p.1634-1650, 2010.

BALLARD, P. L.; BALLARD, R. A. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 173, n. 1, p.254-262, 1995.

BERNABUCCI, U. et al. Markers of Oxidative Status in Plasma and Erythrocytes of Transition Dairy Cows During Hot Season. **Journal of Dairy Science**, v. 85, n. 9, p.2173-2179, 2002.

BUONOCORE, G. et al. Total Hydroperoxide and Advanced Oxidation Protein Products in Preterm Hypoxic Babies. **Pediatric Research**, v. 47, n. 2, p.221-221, 2000.

CALDAS, J. P. et al. Antenatal maternal corticosteroid administration and markers of oxidative stress and inflammation in umbilical cord blood from very low birth weight preterm newborn infants. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v.88, n. 1, p.61-6, 2012.

CASTILLO, C. et al. Oxidative status during late pregnancy and early lactation in dairy cows. **The Veterinary Journal**, v.169, n. 2, p.286-292, 2005.

CELI, P.; SULLIVAN, M.; EVANS, D. The stability of the reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and biological antioxidant potential (BAP) tests on stored horse blood. **The Veterinary Journal**, v. 183, n. 2, p.217-218, 2010.

CELI, P.; TRANA, A.; CLAPS, S. Effects of plane of nutrition on oxidative stress in goats during the peripartum period. **The Veterinary Journal**, v. 184, n.1, p.95-99, 2010.

CELI, P.; TRANA, A.; QUARANTA, A. Metabolic profile and oxidative status in goats during the peripartum period. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 48, n. 7, p.1004-1008, 2008.

CELI, Pietro. Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v.33, n.2, p.233-240, 2010.

CROWTHER, C. A. et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2015. Disponível em: <<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003935.pub4/abstract>>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2018.

DANDONA, P. et al. Effect of hydrocortisone on oxygen free radical generation by mononuclear cells. **Metabolism**, v. 47, n. 7, p.788-791, 1998.

FRANK, L.; LEWIS, P. L.; SOSENKO, I. R. S. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. **Pediatrics**, v. 75, n. 3, p.1-1, 1985.

FRANK, L.; SOSENKO, R. S. I. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. **The Journal of Pediatrics**, v. 110, n. 1, p.9-14, 1987.

HUNG, T. H.; CHENC, S. F.; HSIEHA, T.; LOA, L.; LI, M.; YEH, Y. The associations between labor and delivery mode and maternal and placental oxidative stress. **Reproductive Toxicology**, v. 31, n. 2, p.144-150, 2011.

KAKITA, H. et al. Total Hydroperoxide and Biological Antioxidant Potentials in a Neonatal Sepsis Model. **Pediatric Research**, v. 60, n. 6, p.675-679, 2006.

KOUTSOKERA, A et al. Systemic oxidative stress in patients with pulmonary sarcoidosis. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 22, n. 6, p.603-607, 2009.

KRAMER, B. W. et al. Antenatal Betamethasone Changes Cord Blood Monocyte Responses to Endotoxin in Preterm Lambs. **Pediatric Research**, v. 55, n.5, p.764-768, 2004.

MUTLU, B. et al. The effect of maternal number of births on oxidative and antioxidative systems in cord blood. **The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. 6, p.802-805, 2011.

NASCIMENTO, M. P. et al. Metabolismo oxidativo e perfil bioquímico de ovelhas santa inês no período periparto: efeito da suplementação parenteral com vitamina E. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 3, p.1397-1407, 2015.

NAWITO, M. F. et al. Impact of pregnancy and nutrition on oxidant/antioxidant balance in sheep and goats reared in South Sinai, Egypt. **Veterinary World**, v.9, n. 8, p.801-805, 2016.

NEGI, R. et al. Evaluation of biomarkers of oxidative stress and antioxidant capacity in the cord blood of preterm low birth weight neonates. **The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine**, v.25, n. 8, p.1338-1341, 2011.

PAAMONI-KEREN O. et al. Oxidative stress as determined by glutathione (GSH) concentrations in venous cord blood in elective cesarean delivery versus uncomplicated vaginal delivery. **Archives of Gynecology And Obstetrics**, v.276, n.1, p.43-46, 2007.

PERRONE, S. et al. Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. **The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine**, v.23, n.3, p.63-65, 2010.

REGAZZI, F. M. **Efeito da corticoterapia materna antenatal e pós-natal em cordeiros prematuros extremos**. 2015. 94 f. Tese (Doutorado) – Faculdade

de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

ROBERTS, D. et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Cochrane Data base of Systematic Reviews**, 2017. Disponível em: <<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub3/abstract>> Acesso em: 30 de junho de 2017.

RODRIGUES, C. A. F. et al. Avaliação do consumo e de metabólitos plasmáticos de cabras gestantes com duas condições corporais alimentadas com dietas formuladas com diferentes níveis de energia. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 36, n. 4, p.945-952, 2007.

SCHULPIS, K. H. et al. Effects of mode of delivery on maternal–neonatal plasma antioxidant status and on protein S100B serum concentrations. **Scandinavian Journal of Clinical And Laboratory Investigation**, v.66, n.8, p.733-742, 2006.

SRIDHAR, M. G. et al. Oxidative stress varies with the mode of delivery in intrauterine growth retardation: Association with Apgar score. **Clinical Biochemistry**, v.40, n.10, p.688-691, 2007.

TIBARY, A.; VAN METRE, D. Surgery of the sheep and goat reproductive system and urinary tract. In: FUBINI, S. L.; DUCHARME, N. G. **Farm Animal Surgery**. St. Louis: Saunders, p. 527-547, 2004.

TORRES, R. L. et al. Effects of acute and chronic administration of methylprednisolone on oxidative stress in rat lungs. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 3, p.238-243, 2014.

TRANA, A. et al. The effect of hot season and nutrition on the oxidative status and metabolic profile in dairy goats during mid lactation. **Animal Science**, v. 82, n.5, p.717-722, 2006.

VLACHOS, G. D. et al. Maternal–neonatal serum paraoxonase 1 activity in relation to the mode of delivery. **Clinical Biochemistry**, v.39, n.9, p.923-928, 2006.

WALTHER F. J.; JOBE A. H.; IKEGAMI, M. Repetitive prenatal glucocorticoid therapy reduces oxidative stress in the lungs of preterm lambs. **Journal of Applied Physiology**, v.85, n.1, p.273-278, 1998.

WATANABE, K. et al. Differences in levels of oxidative stress in mothers and neonate: the impact of mode of delivery. **The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine**, v. 26, n. 16, p.1649-1652, 2013.

YIN, J.. et al. Birth oxidative stress and the development of an antioxidant system in newborn piglets. **Free Radical Research**, v.47, n.12, p.1027-1035, 2013.