

O ESTRESSE OXIDATIVO E SUAS IMPLICAÇÕES NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS E NA REPRODUÇÃO DE EQUINOS

Leandro Fernandes de Souza

Graduando em Medicina Veterinária,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Guilherme Aparecido Lui

Graduando em Medicina Veterinária,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Isabela Dias Coimbra

Graduanda em Medicina Veterinária,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Mariana Aparecida de Alencar Jeronymo Simão Pereira

Médica Veterinária – UENP/CLM; Mestre Ciência Animal – UNESP;
Doutoranda em Ciência Animal – UNESP;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

Desde tempos muito antigos, o cavalo é utilizado como ferramenta importante para o crescimento da humanidade. Nos tempos modernos, o cavalo passou a ser muito utilizado na prática de esportes equestres, se tornando um exímio atleta e necessitando cada vez mais de cuidados especiais em relação às suas atividades físicas específicas. As doenças respiratórias na espécie equina representam uma importante causa de prejuízo à saúde e resultam em grande impacto econômico em função da queda de desempenho ou até mesmo pelo afastamento do animal, muitas vezes precoce, das atividades esportivas. Além disso, os parâmetros reprodutivos são extremamente importantes quando se deseja, de modo crescente, aumentar e melhorar características genéticas desejáveis à capacidade atlética da população. Nesse sentido, o estudo do estresse oxidativo vem, cada vez mais, se aprimorando e trazendo informações importantes relacionados aos cuidados que podem ser tomados frente a esses animais.

PALAVRAS-CHAVE: equino; cavalo; estresse oxidativo; HPIE; reprodução equina.

1 INTRODUÇÃO

A população mundial de equídeos está estável nas últimas décadas e é estimada atualmente em 113.473.522 cabeças, sendo 58.770.171 equinos, 43.496.677 asininos e 11.206.674 muars. A população mundial de equinos está distribuída nos continentes da seguinte forma: África, com 4.519.216 cab. (7,7%); América, com 33.594.119 cab. (57,2%); Ásia, com 13.870.140 cab. (23,6%); Europa, com 6.374.740 cab. (10,8%); e Oceania, com 411.956 cab. (0,7%), sendo evidente a concentração e utilização dos equinos nas Américas (FAO, 2010).

Sabe-se que o rebanho equino nacional é o quarto maior do mundo, com aproximadamente 5.600.000 animais, tendo se mantido estável na última década (IBGE, 2008), e que o complexo do agronegócio equino no Brasil movimentava cerca de R\$7,5 bilhões por ano, gerando cerca de 3,2 milhões de empregos diretos e indiretos. Dentre as várias atividades ligadas à cadeia do agronegócio equestre destaca-se o esporte, que movimentava valores da ordem de R\$705 milhões por ano e conta com a participação estimada de 50 mil equinos atletas (LIMA; SHIROTA; BARROS, 2006), ressaltando a importância dos cuidados com esses animais.

O desempenho de um atleta equino é determinado por inúmeros e complexos processos biológicos interdependentes. A compreensão de como esses processos funcionam e se relacionam entre si é obrigatória para que o cavalo seja efetivamente treinado e manejado durante a sua vida de competidor, sendo também fundamental para a aplicação clínica de princípios fisiológicos e patológicos básicos, garantindo o diagnóstico e o tratamento bem-sucedido de doenças relacionadas à atividade física (HINCHCLIFF; GEOR; KANEPS, 2008).

Nessas condições, são cada vez mais comuns os estudos que abordam a fisiologia do exercício. Tais pesquisas envolvem equinos de diversas raças e modalidades atléticas, e levam a uma melhor compreensão dos eventos que ocorrem no organismo destes animais, permitindo a detecção precoce de possíveis alterações clínicas indesejadas (BALARIN et al., 2006; BERGOÑA et al., 2008; CAIADO et al., 2011; CÂMARA e SILVA; DIAS; SOTO-BLANCO, 2007; DAVIE; EVANS, 2000; FERRAZ et al., 2009; GOMIDE et al., 2006; GONDIM et al., 2007; KOWAL et al., 2006; MARTINS, 2009; MICHIMA; MIRANDOLA; FERNANDES, 2010; MIRANDA et al., 2011; NETO, 2011; NOLETO, 2012; SANTOS, 2006; THOMASSIAN et al., 2007). Contudo, alguns temas são pouco estudados, dentre eles o estresse oxidativo, condição altamente pesquisada na medicina humana esportiva e geriátrica e na reprodução de outras espécies, como bovinos.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo descrever a importância do estresse oxidativo e sua influência nas doenças respiratórias de equinos, bem como nos aspectos reprodutivos da espécie, utilizando esses conhecimentos adquiridos

através da compilação dos dados e da leitura do trabalho para aperfeiçoar a prática veterinária.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada busca de informações pertinentes ao assunto abordado em bases de dados online (Scielo, Google acadêmico, Science Direct) artigos e revistas científicas. Foram selecionados artigos de revisão e artigos científicos de experimentação relacionados ao estresse oxidativo, às doenças respiratórias de equinos atletas, à fisiologia do exercício em equinos, e aos aspectos reprodutivos de equinos relacionados ao estresse oxidativo.

4 O ESTRESSE OXIDATIVO E AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM EQUINOS ATLETAS

A atual utilização dos equinos para o esporte, com exigências por níveis extremos de desempenho atlético, devido principalmente à cultura do esporte atrelada à valorização econômica de animais de alto desempenho esportivo, faz com que esses animais sejam submetidos a exercícios físicos cada vez mais intensificados e frequentes, o que pode levar ao desenvolvimento de lesões oxidativas, que ocorre quando há excesso de produção de radicais livres e/ou quando os sistemas antioxidantes celulares se tornam ineficazes no controle e eliminação dessas substâncias (SILVEIRA, 2005). Esse desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a defesa gerada pelos antioxidantes é conhecido como estresse oxidativo (URSO; CLARKSON, 2003).

Oxidantes, ou metabólitos reativos de oxigênio (ROMs) podem ser definidos como estruturas quimicamente ativas independentes capazes de conter um ou mais elétrons não pareados. Os ROMs incluem os “radicais livres”, assim como compostos reativos sem elétrons não pareados em sua outra órbita. Os radicais livres são moléculas ou fragmentos moleculares contendo um ou mais elétrons não pareados em sua órbita molecular ou atômica, sendo assim, possuem alta reatividade química, devido ao elétron não pareado tentar estabilizar-se pareando a outro elétron (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999). O grupo de radicais livres inclui espécies como o óxido nítrico (NO), superóxido (O₂) e radical hidroxila (HO). Já os

oxidantes não radicais (sem elétrons não pareados) incluem o peroxinitrito (ONOO), o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e o ácido hipocloroso (HOCl) (KIRSCHVINK et al., 2008). O acúmulo de ROMs pode levar a lesões substanciais nos tecidos. Os principais alvos dos ROMs incluem lipídios, proteínas, DNA e outras macromoléculas (SORDILLO; STACEY, 2009). Os radicais livres de oxigênio levam a uma perda da integridade da membrana e de funções celulares pela peroxidação de lipídeos, seguido de uma inativação de enzimas e distúrbios no equilíbrio hidroeletrólítico, ativando vários processos degradativos na célula (ARABADJIS et al., 1993).

Como uma defesa do organismo contra os oxidantes existem os antioxidantes, que podem atuar (1) prevenindo a produção e ROMs, (2) inativando os oxidantes e/ou (3) sendo capazes de limitar os efeitos deletérios dos oxidantes nos tecidos, permitindo a reparação dos danos. Fazem papel antioxidante algumas enzimas, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx), estando relacionados às suas atividades enzimáticas alguns elementos como selênio, zinco, cobre e manganês. No entanto, são pequenas moléculas endógenas que desempenham o maior papel antioxidante, dentre elas: α -tocopherol (vitamina E), β -caroteno (vitamina A), flavonóides, ubiquinol (Coenzima Q10), bilirubina, melatonina, glutathione, ácido úrico, ácido ascórbico (vitamina C), proteoglicanos e ácido hialurônico (KIRSCHVINK et al., 2008).

Desde o início das pesquisas com “radicais livres”, em 1954, a compreensão do papel dos oxidantes e antioxidantes em condições fisiológicas e patológicas tem crescido continuamente (KIRSCHVINK et al., 2008), definindo o desequilíbrio entre os oxidantes e antioxidantes, em favor dos oxidantes como estresse oxidativo (SIES, 1991). Com o amplo crescimento na área, os estudos procuram agora compreender como alguns processos oxidantes ou antioxidantes poderiam ser utilizados como futuros alvos terapêuticos (RAHMAN et al., 2006). Interessantemente, uma parte importante das pesquisas feitas com animais a campo é desenvolvida com equinos, relacionadas principalmente à fisiologia do exercício (KIRSCHVINK et al., 2008).

O aumento do oxigênio utilizado no exercício leva à produção proporcional de radicais livres. Acredita-se que estes são alguns dos principais causadores de rigidez pós-exercício e fadiga muscular, através de vários mecanismos deletérios, que incluem a peroxidação dos lipídios das membranas. Acredita-se que a produção de espécies reativas de oxigênio é o mecanismo responsável por uma série de

alterações bioquímicas e fisiológicas que ocorrem durante o exercício (PICCIONE et al., 2007). A injúria celular gerada pela presença dos radicais livres é normalmente minimizada pela ação de uma complexa cascata de varredores de radicais livres e antioxidantes, incluindo vitamina E, a enzima selênio-dependente e glutatona peroxidase (HINCHCKIFF et al., 2008).

Em cavalos puros, de corrida, a atividade física dá origem a um desbalanço na produção de ERO e agentes antioxidantes, levando ao EO. Este estresse pode produzir danos severos em diversas moléculas e criar alterações metabólicas que afetam a *performance* atlética do animal (PICCIONE et al., 2007; KINNUNEN et al., 2005).

O trato respiratório é o maior alvo de lesões oxidativas e o estresse oxidativo pulmonar parece ter um papel muito importante na patogenia das doenças respiratórias, além de estar relacionado também à diminuição da *performance* em animais atletas (PO et al., 2013). As doenças respiratórias na espécie equina representam uma importante causa de prejuízo à saúde e resultam em grande impacto econômico em função da queda de desempenho ou até mesmo pelo afastamento do animal, muitas vezes precoce, das atividades esportivas (LESSA et al., 2011).

Dentre as doenças respiratórias que podem afetar equinos atletas, a HPIE é uma das mais comuns, principalmente em animais que são submetidos a exercícios de alta intensidade, como corrida, polo e modalidades “western” (três tambores, laço em dupla, *team penning*, laço de bezerro, etc). Apesar disso, a HPIE tem sido identificada também, porém em menor importância, em animais que competem em modalidades de intensidade baixa e moderada, como salto e enduro. Por exemplo, cerca de 100% de equinos PSI (Puro Sangue Inglês), em treinamento para corrida, possuem evidência de sangue nas vias respiratória inferiores, o que pode ser interpretado como sinal de HPIE, enquanto que, em equinos de enduro, menos de 1% dos animais possuíram evidências de HPIE, indicando que a ocorrência de HPIE nesses animais é, provavelmente, baixa (SULLIVAN; HINCHCLIFF, 2015).

Além de variar com o tipo de exercício realizado, a ocorrência de HPIE pode estar relacionada também ao critério usado para definir HPIE (ocorrência de epistaxis, endoscopia, citologia), à população de animais examinados e à frequência da realização dos exames (SULLIVAN; HINCHCLIFF, 2015).

Vários métodos para o diagnóstico de HPIE têm sido sugeridos. Inicialmente, a presença de sangue em uma ou em ambas as narinas era necessária para diagnosticar a HPIE (BIRKS et al., 2003).

Atualmente, após o advento dos endoscópios flexíveis, a visualização direta das vias aéreas superiores e da traquéia via endoscopia é, rotineiramente, usada para confirmar a HPIE (MARTIN et al., 1999). Através da utilização de traqueobroncoscopia, realizada até duas horas após a corrida, aproximadamente 43-75% dos equinos apresentaram algum grau de sangramento na traquéia, com apenas um exame. Com a repetição dos exames, a incidência de EIPH aumentou para 85% (ERICKSON et al., 1995; PASCOE, 1996). Além disso, para complementar o diagnóstico, alguns sistemas de escore tem sido desenvolvidos para estimar a severidade da hemorragia através da endoscopia (TAKAHASHI et al., 2001), no entanto nenhum estudo demonstrou alguma correlação entre o escore visual e a real severidade da HPIE (BIRKS et al., 2003).

O lavado broncoalveolar (LBA) é o método de eleição para a colheita de material para a avaliação citológica e molecular do trato respiratório inferior, sendo sensível para o diagnóstico de doenças inflamatórias não infecciosas das vias aéreas posteriores dos equinos. Desta forma, além da endoscopia, o LBA também pode ser útil para o diagnóstico de HPIE (COUETIL et al., 2001; LESSA et al., 2007).

A HPIE ocorre como resultado do rompimento de capilares pulmonares em exercícios de alta intensidade (BIRKS et al., 2003). Alta pressão endotelial no capilar contribui para o rompimento, uma condição gerada pela combinação de alta pressão arterial e alta pressão pleural negativa, durante a inspiração (WEST, 2000). Apesar disso, HPIE também pode ocorrer, como já foi dito, em equinos praticantes de modalidades equestres de moderada e baixa intensidade, sugerindo que outros fatores podem estar envolvidos na patogenia da doença (VICCINO, 2007), como por exemplo, citocinas pró-inflamatórias (WEST; MATHIEU-COSTELLO, 1999) e oxidantes (MILLS; HIGGINS, 1997).

A HPIE ainda é considerada um desafio, já que, mesmo em face do volume de pesquisas sobre isso, parece que ainda não há uma compreensão exata dos mecanismos que levam à afecção (MARLIN, 2015). Além disso, são necessários mais estudos relacionados ao papel do estresse oxidativo na HPIE (MICHELOTO et al., 2010).

Com o aumento do interesse no papel do estresse oxidativo na medicina equina tem aumentado também a necessidade de se desenvolver métodos práticos para quantificar os marcadores de estresse oxidativo. Os métodos disponíveis envolvem a avaliação direta ou indireta da concentração de oxidantes e antioxidantes e, devido à natureza altamente reativa desses compostos, equipamentos específicos geralmente são necessários. Recentemente, estudos têm mostrado que o aparelho FRAS4 (free radical analytical system, H&D s.r.l., Parma, Itália), um espectrofotômetro especialmente desenvolvido para avaliar o estresse oxidativo, através da mensuração de ROMs e BAP, oferece um rápido, simples, preciso e confiável método para avaliação do estresse oxidativo em equinos (CELI et al., 2010).

5 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ROS) E O SISTEMA REPRODUTIVO

Espécies reativas de oxigênio (ROS) são moléculas hiper-reativas oriundas da fosforilação oxidativa mitocondrial, em que elétrons são transferidos por meio das enzimas da cadeia respiratória e se ligam ao oxigênio molecular. Normalmente, ROS são importantes na sinalização e função celular (PEREIRA et al., 2015), além da implicação no crescimento fetal, com replicação, diferenciação e maturação de células e órgãos.

Gonzalez-Fernandez et al. (2005) citam que, a respeito do sistema reprodutivo, em adequadas concentrações, ROS são importantes mediadores na sinalização hormonal, estereogênese ovariana, ovulação, formação do corpo lúteo, luteólise e função celular germinativa.

Todavia, em excesso, podem causar dano celular e impacto negativo na função tecidual devido à peroxidação lipídica, alterações morfológicas da estrutura proteica e oxidação do DNA (PEREIRA et al., 2015). Quando há produção elevada de ROS ou o organismo tem dificuldades para sua eliminação, como nos casos de baixa imunidade, ocorre o estresse oxidativo, o que pode afetar significativamente a integridade anatômica e funcional do sistema reprodutor (RIZZO et al., 2012).

Os problemas podem ocorrer desde o processo de maturação do oócito até à gestação, e nos machos os distúrbios podem ocorrer durante as várias etapas da espermatogênese. O estresse oxidativo também pode influenciar a eficiência da produção in vitro de embriões. Consequências desse estresse podem provocar

alterações negativas nos processos de maturação e fecundação dos oócitos, bem como de cultivo dos prováveis embriões (ANDRADE et al., 2010).

Myatt (2010) relata que, durante a prenhez, o crescimento fetal é estritamente associado com o aumento do metabolismo da placenta e da mãe, o que, em regra, facilita o desenvolvimento do estresse oxidativo. Nesta condição, o aumento de ROS ocorre associado com o desenvolvimento de peroxidação lipídica. Alimentação em excesso também pode ocasionar aumento das espécies reativas de oxigênio, o que pode ser problemático na etapa final da gestação, quando a demanda metabólica é máxima (PEUGNET et al., 2016).

Potros têm maior risco com o aumento de ROS ao nascimento e são bastante suscetíveis a danos oxidativos, pois o ambiente extrauterino é mais rico em oxigênio que o ambiente intrauterino. O potencial biológico antioxidante na égua é maior que no sangue arterial umbilical e que no potro (SGORBINI et al., 2015). Ademais, a placenta possui um papel primordial em prevenir a passagem de agentes oxidantes da égua para o potro no momento do parto.

A atividade imune e metabólica é aumentada substancialmente durante a fase de estro, ou seja, no período pré ovulatório, principalmente devido ao processo inflamatório agudo decorrente da ovulação (RIZZO et al., 2009), assim como nos períodos de alta atividade física em equinos, prenhez e lactação, condição esta que pode, também, gerar a produção de ROS, podendo ser prejudicial para os eventos fisiológicos reprodutivos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde o surgimento da fisiologia do exercício equina, em 1980, grandes avanços foram feitos quanto à compreensão de como os equinos respondem ao exercício. Esse conhecimento tem contribuído para a ciência e para o bem estar dos animais. No entanto, depois de quase 40 anos, a área ainda possui algumas perguntas não respondidas. A HPIE ainda é considerada um desafio, já que, mesmo em face do volume de pesquisas sobre isso, parece que ainda não há uma compreensão exata dos mecanismos que levam à afecção. Além disso, são necessários mais estudos relacionados ao papel do estresse oxidativo na HPIE.

Em relação à reprodução desses animais, principalmente os equinos atletas de alta *performance*, com características genéticas altamente desejáveis, o potencial

reprodutivo dos animais é diretamente influenciado pelos danos causados pelo estresse oxidativo. Os resultados obtidos dos benefícios proporcionados pelos antioxidantes sobre a viabilidade do sêmen fresco ou congelado, bem como sobre o desenvolvimento oocitário e embrionário, são de extrema importância para o sucesso reprodutivo.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, E. R.; MELO-STERZA, F. A.; SENEDA, M. M.; ALFIERI, A. A. Consequências da produção das espécies reativas de oxigênio na reprodução e principais mecanismos antioxidantes. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v. 34, p. 79-85, 2010.

ARABADJIS, P. G.; TULLSON, P. C.; TERJUNG, R. L. Purine nucleoside formation in rat skeletal muscle fiber types. *American Journal of Physiology*, v. 264, p. 1246-1251, 1993.

BALARIN, M. R. S.; LOPES, R. S.; KOHAYGAWA, A.; LAPOSY, C. B.; FONTEQUE, J. H. Valores da Amplitude de Distribuição do Tamanho dos Eritrócitos (RDW) em eqüinos Puro Sangue Inglês (PSI) submetidos a exercícios de diferentes intensidades. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v. 43, n. 5, p. 637-641, 2006.

BERGOÑA, M. E.; CASTEJO'N, F. M.; SANTISTEBAN, R.; AGÜERA, E. I.; TOVAR, P.; VIVO, R.; RUBIO, M. D. Gender differences in non specific immune response to exercise in the lactate threshold: A study in equine athletes. *Research in Veterinary Science*, v. 85, p. 250–256, 2008.

BIRKS, E. K.; DURANDO, M. M.; McBRIDE, S. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Veterinary Clinics of Equine*, v. 19, p. 87–100, 2003.

CAIADO, J. C. C.; PISSINATE, G. L.; SOUZA, V. R. C.; FONSECA, L. A.; COELHO, C. S. Lactacidemia e concentrações séricas de aspartato aminotransferase e creatinoquinase em eqüinos da raça Quarto de Milha usados em provas de laço em dupla. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 31, n. 5, p. 452-458, 2011.

CÂMARA E SILVA, I. A.; DIAS, R. V. C.; SOTO-BLANCO, B. Determinação das atividades séricas de creatina quinase, lactato desidrogenase e aspartato aminotransferase em eqüinos de diferentes categorias de atividade. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.59, n.1, p. 250-252, 2007.

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, p. 217–218, 2010.

COUETIL, L. L.; ROSENTHAL, F. S.; DENICOLA, D. B.; CHILCOAT, C. D. Clinical signs, evaluation of bronchoalveolar lavage fluid, and assessment of pulmonary function in horses with inflammatory respiratory disease. *American Journal of Veterinary Research*, v. 62, n. 4, p. 538-546, 2001.

DAVIE, A. J.; EVANS, D. L. Blood lactate responses to submaximal field exercise tests in thoroughbred horses. *The Veterinary Journal*, v.159, p.252-258, 2000.

ERICKSON, H. H.; O'DEA, J. C.; PASCOE, J. Exercise-induced pulmonary hemorrhage (EIPH). *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 15, p. 464–466, 1995.

FERRAZ, G. C.; NETO, A. R. T.; PEREIRA, M. C.; LINARDI, R. L.; NETO, J. C. L.; NETO, A. Q. Influência do treinamento aeróbio sobre o cortisol e glicose plasmáticos em equinos; *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.62; n.1; p.23-29; 2010.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION - FAO. United Nations. Disponível em: <<http://faostat.fao.org/site/573/DesktopDefault.aspx?PageID=573#ancor>>.

GOMIDE, L. M. W.; MARTINS, C. B.; OROZCO, C. A. G.; SAMPAIO, R. C. L.; BELLI, T.; BALDISSERA, V.; LACERDA NETO, J. C. Concentrações sanguíneas de lactato em equinos durante a prova de fundo do concurso completo de equitação. *Ciência Rural*, v.36, n.2, p.509-513, 2006.

GONDIM, F. J.; ZOPPI, C. C.; PEREIRA-DA-SILVA, L.; VAZ DE MACEDO, D. Determination of the anaerobic threshold and maximum lactate steady state speed in equines using the lactate minimum speed protocol. *Comparative Biochemistry and Physiology*, v. 146, p. 375–380, 2007.

GONZALEZ-FERNANDEZ, R.; GAYTAN, F.; MARTINEZ-GALISTEO, E.; PORRAS, P.; PADILLA, C. A.; SANCHEZ CRIADO, J. E.; BARCENA, J. A. Expression of glutaredoxin (thioltransferase) in the rat ovary during the oestrous clean post natal development. *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 34, p. 625–635, 2005.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third Ed, Oxford University Press, New York, 1999.

HINCHCLIFF, K. W.; GEOR, R. J.; KANEPS, A. J. *Equine exercise physiology*. 1st Ed. Philadelphia: Saunders, 2008.

KINNUNEN, S.; ATALAY, M.; HYYPPA, S.; LEHMUSKERO, A.; HANNINEN, O.; OSKALA, N. Effects of prolonged exercise on oxidative stress and antioxidant defense in endurance horse. *Journal of Sports Science and Medicine*; v. 4; p. 415-521; 2005.

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

KOWAL, R. J.; ALMOSNY, N. R. P.; CASCARDO, B.; PEIXOTO, R. S.; CURY, L. J. Avaliação dos valores de lactato e da atividade sérica da enzima creatina quinase em cavalos (*Equus caballus*) da raça Puro-Sangue-Inglês (PSI) submetidos a teste de esforço em esteira ergométrica. *Revista brasileira de Ciência Veterinária*, v. 13, n. 1, p. 13-19, 2006.

LESSA, D. A. B.; JORGE, M. L. L. A.; VIANA, E. B.; ALENCAR, N. X.; FERNANDES, W. B. Análise do líquido broncoalveolar de equinos portadores de doença inflamatória das vias aéreas. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. v. 48, n. 2, p. 123-130, 2011.

LESSA, D. A. B.; MORI, E.; VIANA, E. B.; SANTOS, O. J.; MOREIRA, J. F.; FERNANDES, W. R. Lavado broncoalveolar em eqüinos: revisão de literatura Parte 2: Achados citológicos. *Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia Unipar*. v. 10, n. 1, p. 31-38, 2007.

LIMA, R. A. S.; SHIROTA, R.; BARROS, G. S. C. Estudo do complexo do agronegócio cavalo. Piracicaba: ESALQ/USP. 250p. 2006.

MARTIN, B. B.; BEECH, J.; PARENTE, E. J. Cytologic examination of specimens obtained by means of tracheal washes performed before and after high-speed treadmill exercise in horses with a history of poor performance. *JAVMA*. v. 214, p. 673–677, 1999.

MARTINS, F. T. C. S. Recuperação pós-exercício de equinos de concurso completo de equitação em esteira de alta velocidade. 2009. 31 f. Monografia (Pós-graduação “latu sensu” em Equitação) – Ministério da Defesa, Exército Brasileiro – Escola de Equitação do Exército, Rio de Janeiro, 2009.

MICHELOTTO, P. V. J.; MUEHLMANN, L. A.; ZANATTA, A. L.; BIEBERBACH, E. W. R.; KRYCZYK, M.; FERNANDES, C. L.; NISHIYAMA, A. Pulmonary inflammation due to exercise-induced pulmonary haemorrhage in Thoroughbred colts during race training. *The Veterinary Journal*. v. 190, p. e3–e6, 2011.

MILLS, P. C.; HIGGINS, A. J. Oxidant injury, nitric oxide and pulmonary vascular function: implications for the exercising horse. *The Veterinary Journal*. v. 153, p. 125–148, 1997.

MYATT, L. Review: reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta*, v. 31, p. 66-69, 2010.

NETO, E. P. Avaliação hematológica e bioquímica em equídeos durante exercício. 2011, 43 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Centro Universitário Vila Velha, Universidade de Vila Velha, Vila Velha, 2011.

NOLETO, P. G. Perfil bioquímico sérico de equinos submetidos a prova de esforço físico. 2012, 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2012.

PEREIRA, R. D.; DE LONG, N. E.; WANG, R. C.; YAZDI, F. T.; HOLLOWAY, A. C.; RAHA, S. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation, p. 12, 2015.

PEUGNET, P.; ROBLES, M.; WIMEL, L.; TARRADE, A.; CHAVATTE-PALMER, P. Management of the pregnant mare and long-term consequences on the offspring. *Theriogenology*, v. 86, p. 99-109, 2016.

PICCIONE, G.; FAZIO, F.; GIANNETTO, C.; ASSENZA, A.; CAOLA, G.; Oxidative stress in thoroughbreds during official 1800 metre races; *Veterinarski Arhiv*; v.77; n.3; p. 219-227; 2007.

RAHMAN, I.; BISWAS, S. K.; KIRKHAM, P. A. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochemical Pharmacology*. v. 72, p. 1439–1452, 2006.

RIZZO, A.; ROSCINO, M. T.; BINETTI, F.; SCIORSCI, R. L. Roles of reactive oxygen species in female reproduction. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 47, p. 344-352, 2012.

RIZZO, A.; ROSCINO, M. T.; MINOIA, G.; TRISOLINI, C.; SPEDICATO, M.; MUTINATI, M.; PANTALEO, M.; JIRILLO, F.; SCIORSCI, R. L. Serum levels of reactive oxygen species (ROS) in the bitch. *Immunopharmacology Immunotoxicology*, v. 31, p. 310–313, 2009.

SANTOS, V. P. Variações hemato-bioquímicas em equinos de salto submetidos a diferentes protocolos de exercício físico. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

SGORBINI, M.; BONELLI, F.; ROTA, A.; MARMORINI, P.; BIAGI, G.; CORAZZA, M.; PAQUINI, A. 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.

SIES, H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American Journal of Medicine*. v. 91, p. 31S–38S, 1991.

SORDILLO, L. M.; STACEY, L. A. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. v. 128, p. 104–109, 2009.

SULLIVAN, S.; HINCHCLIFF, K. Update on Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage. *Vet Clin Equine*. v. 31, p. 187–198, 2015.

TAKAHASHI, T.; HIRAGA, A.; OHMURA, H. Frequency of and risk factors for epistaxis associated with exercise-induced pulmonary hemorrhage in horses race starts (1992–1997). *JAVMA*. v. 218, p.1462–1464, 2001.

THOMASSIAN, A.; CARVALHO, F.; WATANABE, M. J.; SILVEIRA, V. F.; ALVES, A. L. G.; HUSSNI, C. A.; NICOLETTI, J. L. M. Atividades séricas de aspartato aminotransferase, creatina quinase e lactato desidrogenase de equinos submetidos ao teste padrão de exercício progressivo em esteira. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo, v.44, n. 3, p 183-190, 2007.

URSO, M. L.; CLARKSON, P. M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, v.189, p. 41 – 54, 2003.

VICCINO, C. Occurrence of exercise induced pulmonary hemorrhage in jumping horses. 2007, 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

WEST, J. B. Pulmonary capillary stress failure. *Journal of Applied Physiology*. v. 89, p. 2483–2489, 2000.

WEST, J. B.; MATHIEU-COSTELLO, O. Structure, strength, failure, and remodeling of the pulmonary blood-gas barrier. *Annual Review of Physiology*. v. 61, p. 543–572, 1999.