

Implicações da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio na saúde da glândula mamária de bovinos leiteiros

Implications of reactive oxygen and nitrogen species production on the mammary gland healthy in dairy cattle

Autores: Renison T. Vargas, Fernando Nogueira de Souza, Mônica M. O. P. Cerqueira, Juliana R. Guimarães, Cristiane V. G. Ladeira, Sandra R. Faria, Humberto M. Brandão, Marília M. Melo, Elias J. Facury Filho, Alessandro S. Guimarães

RESUMO

Nos últimos anos, algumas pesquisas têm relatado a importância das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) e do estresse oxidativo no desenvolvimento das doenças. Em bovinos leiteiros, estes compostos se tornam mais importantes em casos de mastite e em doenças do periparto, vacas de alta produção e a nutrição dos rebanhos estão diretamente relacionadas a estes eventos. Vários estudos, no entanto, demonstram que nutrição equilibrada e suplementação com algumas vitaminas e minerais, além de diminuir o estresse podem contribuir para diminuição dos efeitos adversos das ERON em vacas leiteiras

Palavras-chave: espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, glândula mamária, mastite bovina, antioxidantes.

ABSTRACT

In recent years, some researches have reported on the importance of reactive oxygen and nitrogen species (ERON) and oxidative stress in diseases development. In dairy cattle, studies have reported that the importance of these compounds become more important in mastitis and peri-parto diseases, high production cows and herd nutrition are directly related to these events. feeding and stress management adjustments are needed to reduce the adverse effects of ERON in dairy cows. Several studies have shown that balanced nutrition and supplementation with some vitamins and minerals, and reduced stress may contribute to a decrease in the adverse effects of ERON in dairy cows

Key words: reactive oxygen and nitrogen species, mammary gland, mastitis, dairy cattle, antioxidants.

1. INTRODUÇÃO

O período do parto é caracterizado por grandes alterações metabólicas ou processos infecciosos em vacas leiteiras com produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON), erroneamente denominadas de radicais livres. Este período de atividade metabólica intensa leva a maior produção destes metabólitos e aumenta a susceptibilidade de vacas leiteiras a algumas doenças (SORDILLO e AITKEN, 2009; ROCHE et al., 2013; OSORIO et al., 2014;).

Em condições anormais, estes compostos podem ser produzidos em excesso e levar a alterações e patologias, principalmente na glândula mamária durante a mastite. O neutrófilo logo após realizar a fagocitose, produz ERON e outras substâncias microbicidas para matar os patógenos invasores, logo após, ele entra em apoptose, expressa fosfatidilserina, e então deve ser fagocitado por macrófagos para evitar a liberação do seu conteúdo (ZHAO; LACASSE, 2014).

A ligação dos oxidantes (ERON) e os redutores acaba levando ao que chamamos de estresse oxidativo (LYKKESFELDT; SVENDSEN, 2007). O conceito mais utilizado atualmente é descrito por Jones (2006), que descreve o estresse oxidativo como uma alteração na sinalização e controle do potencial de oxi-redução (redox).

O objetivo desta revisão é a melhor compreensão das implicações das ERON na glândula mamária e discutir a forma adequada de amenizar os efeitos adversos do estresse oxidativo na saúde da glândula mamária dos bovinos.

2. ERON E ANTIOXIDANTES

As ERONs são classificadas como moléculas orgânicas e inorgânicas e átomos que contêm um ou mais elétrons não pareados, com existência independente (HALLIWELL, 1994). Essa configuração faz com que estas moléculas sejam altamente instáveis, com meia-vida curtíssima e muito reativas quimicamente. A presença de ERON é crítica para a manutenção de diversas funções fisiológicas (POMPELLA, 1997). Processos celulares normais, injúrias ambientais e as respostas inflamatórias produzem estes compostos (SMITH et al., 2011).

De acordo com Bianchi e Antunes (1999), as principais ERON são o O_2 (oxigênio Singlete), $O_2^{\cdot-}$ radical superóxido), OH^{\cdot} (radical hidroxila), NO^{\cdot} (Óxido nítrico), $ONOO^{\cdot}$ (peroxinitrito) e Q^{\cdot} (radical semiquinona). O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) não é considerado um radical livre verdadeiro, mas é capaz de atravessar a membrana nuclear e induzir danos na molécula de DNA por meio de reações enzimáticas (ANDERSON, 1996).

O sistema imunológico é um grande formador de ERON e o mecanismo bactericida oxidativo dos polimorfonucleares (PMN), denominado explosão respiratória, ocorre na resposta protetora do animal. No entanto, deve ser mencionado que estas ERONs, quando liberadas para o ambiente extracelular, podem ser nocivas para as células do sistema imunológico e para os tecidos circundantes (CHEW, 1996).

Entretanto, os antioxidantes são agentes responsáveis pela inibição e redução das lesões causadas pelas ERONs nas células. Uma ampla definição de antioxidante é "qualquer substância que, presente em baixas concentrações quando comparada a do substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação deste substrato de maneira eficaz" (SIES; STAHL, 1995).

Esses agentes que protegem as células contra os efeitos das ERON podem ser classificados em antioxidantes não - enzimáticos, como as vitaminas A, E e C, a glutatona reduzida, selênio e proteínas do plasma ou os enzimáticos, como a superóxido dismutase e catalase (SIES, 1993).

3. ENVOLVIMENTO DAS ERON E DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PATOLOGIAS

As macromoléculas celulares, em particular o ácido desoxirribonucleico (DNA), proteínas e os lipídios são alvos naturais das ERONs. Estas modificações oxidativas podem levar a mutações, rupturas dos filamentos de DNA e morte celular (POULSEN, 2005). É cada vez mais evidente que certos tipos de lesões teciduais inflamatórias são mediadas pelas ERONs (CONNER; GRISHAM, 1996).

Durante o processo inflamatório, ocorre uma maior geração de ERON. Lean et al. (2013) citaram algumas situações de perda de antioxidantes em bovinos como no desafio de agentes infecciosos de alta patogenicidade; no parto quando as vacas estão mais susceptíveis a infecção bacteriana do trato reprodutivo; no aumento da demanda metabólica e depleção de antioxidantes associados com a lactação e produção de colostro; em animais de alta produção, devido a taxas mais altas de atividade metabólica e maior perda de antioxidantes no leite; na ingestão excessiva de pro-oxidantes e na atividade de estro. As condições atuais de manejo como excesso de produção e o melhoramento genético para o aumento da produção corroboram com a diminuição das defesas naturais e a maior ocorrência das doenças.

Durante o período de transição em bovinos ocorrem várias mudanças metabólicas. O aumento considerável na demanda de oxigênio no metabolismo resulta em aumento de produção de ERON. Um desequilíbrio entre a produção aumentada de ERON e a disponibilidade das defesas antioxidantes necessária para reduzi-los durante o período peri-parto, podem expor vacas ao aumento do estresse oxidativo (MILLER et al., 1993).

Dietas de alta energia e ricas em amido podem aumentar a probabilidade de ocorrência do aparecimento do estresse oxidativo (SGORLON et al. 2008) e, assim, favorecer o aparecimento de mastite e outras infecções. O mesmo pode ocorrer durante a redução do peso corporal das vacas, associada ao balanço energético negativo (JÓZWIK et al., 2012b), característico do início da lactação.

Outro fator importante é descrito por Liu et al. (2010), correlacionam o estresse térmico em vacas em zonas tropicais e subtropicais como responsáveis pela produção de ERON e destruição de tecidos secretores do úbere.

Até a última década, acreditava-se que os ERON causavam apenas dano oxidativo às biomoléculas, contribuindo

para o desenvolvimento de uma variedade de doenças. No entanto, evidências recentes sugerem que as ERONs intracelulares em baixas concentrações são componentes cruciais das cascatas de sinalização intracelular (MOLDOGAZIEVA et al., 2018).

4. INFLUÊNCIA DAS ERON NA GLÂNDULA MAMÁRIA

Quando um patógeno invade a glândula mamária e causa mastite, ocorre a produção de ERON, devido à fagocitose deste patógeno, o que pode resultar em lesões de células epiteliais mamárias e consequente diminuição da secreção de leite (BARBANO et al., 2006). Durante o processo inflamatório, a perda da homeostase permite o aumento da permeabilidade e maior presença de neutrófilos, que em excesso, contribuem para o agravamento do quadro, pois este mecanismo favorece a apoptose dos neutrófilos e a fagocitose pelos macrófagos, liberando as ERON para o meio extracelular (ZHAO; LACASSE, 2014).

No primeiro momento, neutrófilos do sangue são atraídos para a infecção local. Os neutrófilos são a primeira linha de defesa contra a invasão frente a um patógeno, cuja função é fagocitar e eliminar o microrganismo. Após a fagocitose da bactéria, ocorre uma ação química chamada “queima respiratória”. Este mecanismo produz uma alta concentração de ERONs que auxiliam na eliminação das bactérias, mas quando produzido em excesso, pode se acumular e matar o neutrófilo e o extravasamento destas substâncias afetam de maneira negativa a célula animal (SMITH et al., 2011).

Pesquisas realizadas nos últimos anos em bovinos leiteiros mostram que o estresse oxidativo foi o principal causador de disfunções do sistema imunológico, o que prejudica a resposta inflamatória, e consequentemente, predispõe a numerosas doenças em vacas, como por exemplo, inflamação da glândula mamária (mastite), especialmente no período peri-parto (JÓZWIK et al. 2012a). Outro fator importante é a formação de ERONs em casos de mastite levando a uma série de alterações e diminuição da qualidade do leite, conforme vários trabalhos publicados (SORDILLO et al., 1997; JÓZWIK, 2012a, 2012b).

5. MECANISMOS DO HOSPEDEIRO PARA MINIMIZAR OS EFEITOS ADVERSOS DAS ERON NA GLÂNDULA MAMÁRIA

Como as ERONs são extremamente tóxicas para as células, o organismo animal desenvolveu um sofisticado sistema antioxidante. Superóxido dismutase converte superóxido a peróxido de hidrogênio e este é convertido em água pela enzima glutatona peroxidase (GSH-Px) (WARD et al., 1988). Estas duas enzimas controlam de maneira eficaz a maioria das ERONs no citosol.

De acordo com Bryan et al. (2013), um dos principais sistemas celulares intrínsecos que protege a célula contra os efeitos deletérios das ERONs é regulado pelo fator nuclear,

eritróide 2-like 2 (NFE2L2, anteriormente NRF2;). No interior das células epiteliais mamárias, vários antioxidantes ativam o NFE2L2, desencadeando um aumento na transcrição de genes antioxidantes (JIN et al., 2016).

Outros fatores são importantes no mecanismo de defesa da glândula mamária contra as ERON, como várias enzimas, vitaminas e minerais.

6. ALTERNATIVAS PARA MELHORAR A SAÚDE DA GLÂNDULA MAMÁRIA

Vitaminas e minerais são reconhecidos como antioxidantes na promoção da saúde e produção animal, e eles também têm funções específicas na mastite em bovinos, tais como a vitamina A e β -caroteno, vitamina C, vitamina E, selênio (Se), zinco (Zn) e cobre (Cu) (YANG; LI, 2015). Conforme descrito na Tabela 1, cada antioxidante tem um papel crucial na saúde dos animais.

Portanto, a função das vitaminas e minerais é muito complexa e a carência causa alguns distúrbios. A deficiência em micronutrientes se relaciona diretamente com a resistência à mastite, um dos mecanismos de interferência é na redução das defesas contra a mastite ou na integridade do tecido no teto, alterando a camada de queratina ou prejudicando a integridade das células do teto antes da entrada da bactéria na glândula mamária. O segundo mecanismo é diminuir a migração dos fagócitos que se deslocam para o local da infecção, ou seja para a glândula mamária, proporcionando a eliminação das bactérias (SORDILLO et al., 1997).

Contudo é observado que, para algumas vitaminas e minerais, a quantidade necessária para uma ótima função imunológica do animal é maior do que a quantidade necessária para o crescimento e reprodução, ou seja, quando os sinais clínicos de deficiência são observados, o crescimento, a imunidade e a fertilidade provavelmente já foram comprometidas (NRC, 2001).

Tabela 1: Resumo dos efeitos dos micronutrientes sobre a imunidade da glândula mamária.

| Micronutriente | Observação |
|-------------------|---|
| Vitamina A | Níveis adequados levam à diminuição da contagem de células somáticas (CCS) |
| β -caroteno | Função bactericida aumentada de fagócitos. Aumento da proliferação de linfócitos induzida por mitógenos |
| Vitamina E | Aumento da atividade bactericida de neutrófilos e diminuição da incidência de mastite clínica |
| Selênio | A deficiência causa diminuição da eficiência dos neutrófilos e o aumento leva à melhoria da capacidade bactericida de neutrófilos com diminuição da gravidade e da duração da mastite |
| Cobre | Deficiência diminuiu a capacidade dos neutrófilos e causa maior susceptibilidade à infecção bacteriana |
| Zinco | Deficiência leva à diminuição da função dos leucócitos e aumenta a susceptibilidade à infecção bacteriana |

Fonte: Yang e Li (2015).

6.1 Vitamina E e α -tocoferol

A função primária da vitamina E é antioxidante. Provavelmente, a vitamina E é o mais importante antioxidante encontrado em células e membranas celulares (CHEW, 1996; SMITH et al., 2011).

Sua forma biologicamente ativa é conhecida como α -tocoferol. A vitamina E é um componente integral da membrana lipídica e tem um papel importante na proteção de membranas lipídicas ao ataque de oxigênio reativo (RICE; KENNEDY, 1988). A vitamina E aumenta a eficiência funcional de neutrófilos, protegendo-os contra danos oxidativos após a morte intracelular de bactérias fagocitadas (HERDT; STOWE, 1991). Na mastite, a vitamina E atua como um antioxidante solúvel em lipídios celulares, eliminador de ERO e protetora contra a peroxidação lipídica (YANG et al., 2011). Bouwstra et al. (2010), no entanto, destacam que suplementação com vitamina E acima dos níveis recomendados no período seco pode ser prejudicial e aumentar os índices de mastite após o parto, sendo necessárias mais pesquisas sobre o tema.

6.2 Selênio (Se)

O selênio atua como um componente essencial da glutatona peroxidase. Ele também desempenha papel vital na proteção intra e extra-celular das membranas lipídicas contra danos oxidativos. A atividade de GSH-Px no leite varia com a espécie e tipo de dieta (FOX; KELLY, 2006). A GSH-Px catalisa a redução de vários peróxidos, protegem a célula contra danos oxidativos e protege lipídios do leite da oxidação (BHATTACHARYA et al., 1988).

Sordillo (2013) relatou que em várias pesquisas realizadas nos últimos anos, o Se foi responsável por uma melhora substancial na resposta imune das vacas no peri-parto e no controle do estresse oxidativo, além de diminuir a CCS das vacas durante a lactação. Trabalhos recentes sugerem que o Se regula negativamente os mediadores inflamatórios causados pelo *Staphylococcus aureus*, demonstrando um bom efeito anti-inflamatório (WANG et al., 2018).

6.3 Zinco (Zn)

O Zn é um mineral essencial e componente de mais de 300 enzimas do metabolismo animal (YANG et al., 2011). As funções do Zn incluem crescimento de células e tecidos, replicação celular, formação óssea, integridade da pele, imunidade mediada por células e, conseqüentemente, defesas do hospedeiro (GROPPER et al., 2005). Deficiência de Zn tem sido associada com a menor formação de linfócitos T e B e fagócitos (SHERMAN, 1992). O Zn também é necessário para manter a integridade da queratina que reveste a extremidade do teto.

O Zn está envolvido na remoção de ERO por superóxido dismutase (SOD). A SOD extracelular e do citosol requerem tanto Zn quanto Cu. Ele está relacionado com outros componentes na resposta imune da vacas, tais como imunotativos

de vitamina A que reagem com o Zn de várias maneiras. O Zn, por exemplo, é necessário para a síntese hepática de proteínas de ligação ao retinol, que transportam vitamina A no sangue (GROPPER et al., 2005).

6.4 Cobre (Cu)

O Cu é um componente da ceruloplasmina que facilita a absorção e transporte de ferro. Além disso, o Cu é considerado como uma parte importante da SOD, enzima que protege as células dos efeitos tóxicos de metabolitos de oxigênio produzidas durante a fagocitose (YANG et al., 2011). Recomenda-se para vacas em lactação, a suplementação de Cu com 11 mg/kg de MS (NRC, 2001). A deficiência de cobre em bovinos é geralmente devido à formação de compostos de Cu com o ferro e o molibdênio, que reduzem a biodisponibilidade de Cu no rúmen (SPEARS, 2003). Sem a presença de SOD, radicais superóxido podem formar radicais hidroxilo mais destrutivos que danificam as ligações duplas insaturadas nas membranas celulares, ácidos graxos, e outras moléculas celulares (GROPPER et al., 2005).

6.5 Vitamina A e β -caroteno

Vitamina A e seu precursor β -caroteno são importantes na manutenção da saúde epitelial e dos tecidos, desempenham um papel vital na integridade e estabilidade da superfície de mucosas (SORDILLO et al., 1997). Sua deficiência pode predispor a penetração do patógeno na glândula mamária devido a diminuição do tampão de queratina. A vitamina A é um fator importante para sistema imune, atenuando o estresse oxidativo (JIN et al., 2014). Além disso, é sugestivo que o β -caroteno funcione como um antioxidante, reduzindo a formação de superóxido dentro do fagócito e desempenha papel importante na proteção do tecido do úbere ao efeito prejudicial das ERO. Alguns estudos sugerem que a vitamina A e β -caroteno possuem efeitos estimuladores em células do sistema imune (HEINRICHS et al., 2009). As vacas com escores mais altos no *California Mastitis Test* (CMT) apresentaram concentrações plasmáticas significativamente menores de vitamina A e β -caroteno do que vacas com escores mais baixos de CMT, indicando maior ocorrência de mastite (YANG et al., 2011).

6.6 Vitamina C e ácido ascórbico

O ácido ascórbico não é um nutriente necessário para vacas leiteiras, porém animais com mastite têm menor concentração destes compostos no leite e plasma (WEISS et al., 2004). O ácido ascórbico sequestra as EROs por transferência rápida de elétrons, inibindo assim a peroxidação lipídica. Na mastite bovina, eles são identificados como biomarcadores de estresse oxidativo (NARESH et al., 2002).

Delvin et al. (2000) atestaram que a suplementação com misturas de vitaminas com ação antioxidante – Vitamina E, Vitamina C e β -caroteno – aumenta consideravelmente o nível plasmático de vitamina E. A vitamina C auxilia a vitamina

E, proporcionando o retorno da vitamina E ao plasma após sua metabolização. A vitamina A por sua vez, protege o β -caroteno contra a oxidação, aumentando seu tempo de ação (HARPER, 2000).

6.7 Outros suplementos

A metionina é um dos principais aminoácidos limitantes em vacas leiteiras (SCHWAB; BRODERICK, 2017), e pode ser usado na síntese da glutatona (GSH) e taurina, que são dois importantes antioxidantes intracelulares (MARTINOV et al., 2010). Trabalhos anteriores demonstraram que a suplementação da metionina melhora a saúde das vacas e sua produtividade (CHEN et al., 2011; OSÓRIO et al., 2013; ZHOU et al., 2016; BATISTEL et al., 2017). Neste sentido, Han et al. (2017) suplementaram vacas com a metionina pré-parto e a avaliação através de biópsias de tecido mamário demonstrou uma menor ocorrência de metabólitos reativos de oxigênio, comparado com o grupo controle. Além disto, houve aumento substancial de enzimas antioxidantes como a glutatona redutase (GSR), glutatona peroxidase 1 (GPX1), entre outras.

7. CONCLUSÃO

As pesquisas têm demonstrado que a produção excessiva das ERONS na glândula mamária é um fator negativo para qualidade do leite, com sugestivos efeitos sobre a saúde dos bovinos e do consumidor. Porém, os estudos têm reportado que o uso de antioxidantes, principalmente a ingestão de certos minerais e vitaminas, bem como o uso de novos produtos imunogênicos pode contribuir de maneira positiva para amenizar os prejuízos causados ao animal e ao consumidor.

8. REFERÊNCIAS

- ANDERSON, D. Antioxidant defenses against reactive oxygen species causing genetic and other damage. *Mutation Research*, v.350, n.1, p.103-108, 1996. BARBANO, D.M., MA, Y., SANTOS, M.V., 2006. Influence of raw milk quality on fluid milk shelf life. *Journal of Dairy Science*, v.89, E15-E19, 2006.
- BATISTEL, F.; ARROYO, J. M.; BELLINGERI, A.; WANG, L.; SAREMI, B.; PARYS, C.; TREVISI, E.; CARDOSO, F. C.; LOOR, J. J. Ethylcellulose rumen-protected methionine enhances performance during the periparturient period and early lactation in Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.100, p.7455-7467, 2017.
- BHATTACHARYA, I. D.; PICCIANO, M. F.; MILNER, J. A. Characteristics of human milk glutathione peroxidase. *Biological Trace Element Research*, v.18, p.59-70, 1998.
- BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista Nutrição, Campinas*, v. 12, n.2, p. 123-130, 1999.
- BOUWSTRA, R. J.; NIELEN, M.; STEGEMAN, J. A.; DOBBELAAR, P.; NEWBOLD, J. R.; JANSEN, H. J. R.; VAN WERVEN, T. Vitamin E supplementation during the dry period in dairy cattle. Part I: adverse effect on incidence of mastitis postpartum in a double-blind randomized field trial. *Journal of Dairy Science*, v.93, p.5684-5695, 2010.
- BRYAN, H. K.; OLAYANJU, A.; GOLDRING, C. E.; PARK, B. K. The Nrf2 cell defence pathway: Keap1-dependent and -independent mechanisms of regulation. *Biochemical Pharmacology*, v.85, p.705-717, 2013.
- CHEN, Z. H.; BRODERICK, G. A.; LUCHINI, N. D.; SLOAN, B. K.; DEVILLARD, E. Effect of feeding different sources of rumen-protected methionine on milk production and N-utilization in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.94, p.1978-1988, 2011.
- CHEW, B. P. Importance of antioxidant vitamins in immunity and health in animals. *Animal Feed Science Technology*, v. 59, p. 103-114, 1996.
- CONNER, E. M.; GRISHAM, M. B. Inflammation, Free Radicals, and Antioxidants. *Nutrition*, v. 12, n. 4, 1996.
- DRACKLEY, J.K. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier. *Journal of Dairy Science*, v.82, p.2259-2273, 1999.
- FOX, P. F.; KELLY, A. L. Indigenous enzymes in milk: Overview and historical aspects-Part 2. *International Dairy Journal*, v.16, p.517-532, 2006.
- GROPPER, S. S.; SMITH, J.; GROFF, J. *Advanced Nutrition and Human Metabolism: Copper transport and uptake*. 4th ed. Wadsworth. Belmont, CA. p. 449-451, 2005.
- HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants: a personal review. *Nutrition Reviews*, New York, v.52, n.8, p.253-265, 1994.
- HAN, L.; BATISTEL, F.; MA, Y.; ALHARTHI, A. S. M.; PARYS, C.; LOOR, J. J. Methionine supply alters mammary gland antioxidant gene networks via phosphorylation of nuclear factor erythroid 2-like 2 (NFE2L2) protein in dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, v.101, p.1-8, 2017.
- HARPER, E. J. The potential for intervention al use of oxidants in clinical disease. *Advance in Clinical Nutrition, Waltham Focus Special Edition*, p.76-80, 2000.
- HEINRICH, A. J.; COSTELLO, S. S.; JONES, C. M. Control of heifer mastitis by nutrition. *Veterinary Microbiology*, v.134, p.172-176, 2009.
- HERDT, T. H.; STOWE, H. D. Fat-soluble vitamin nutrition for dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, n.7, p.391-415, 1991.
- JIN, X.; WANG, K.; LIU, H.; HU, F.; ZHAO, F.; LIU, J. Protection of bovine mammary epithelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative cell damage by resveratrol. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.
- JIN, L.; YAN, S. M.; SHI, B. L.; BAO, H. Y.; GONG, J.; GUO, X. Y.; LI, J. L. Effects of vitamin A on the milk performance, antioxidant functions and immune functions of dairy cows. *Animal Feed Science and Technology*, v.192, p.15-23, 2014.
- JONES, D. P. Redefining oxidative stress. *Antioxidants and Redox Signaling*, v.8, p.1865-1879, 2006.
- JÓŹWIK, A.; KRZYŹEWSKI, J.; STRZAŁKOWSKA, N.; BAGNICKA E.; POŁAWSKA, E.; HORBAŃCZUK, J. O. Oxidative stress in high yielding dairy cows during the transition period. *Medycyna Weterynaryjna*, v.68, n.8, p.468-475, 2012a.
- JÓŹWIK, A.; KRZYŹEWSKI, J.; STRZAŁKOWSKA, N.; POŁAWSKA, E.; BAGNICKA, E.; WIERZBICKA, A.; NIEMCZUK, K.; LIPÍŃSKA, P.; HORBAŃCZUK, J. O. Relations between the oxidative status, mastitis, milk quality and disorders of reproductive functions in dairy cows - a review. *Animal Science Papers and Reports*, v.30, n.4, p.297-307, 2012b.
- LEAN, I. J.; SAUN, R. V.; DEGARIS, P. J. Mineral and Antioxidant Management of Transition Dairy Cows. *Veterinary Clinic Food Animal*, v.29, p.367-386, 2013.

- LIU, H.; ZHAO, K.; ZHOU, Z.; WANG, C.; YE, J.; LIU, J. Cytoprotection of vitamin E on hyperthermia-induced damage in bovine mammary epithelial cells. *Journal of Thermal Biology*, v.35, p.250–253, 2010.
- LYKKESFELDT, J.; SVENDSEN, O. Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. *The Veterinary Journal*, v.173, p.502–511, 2007.
- MARTINOV, M. V.; VITVITSKY, V. M.; BANERJEE, R.; ATAULLAKHANOV, F. I. The logic of the hepatic methionine metabolic cycle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, v.1804, p.89–96, 2010.
- MILLER, J.K.; BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA, E.; MADSEN, F.C. Oxidative stress antioxidants and animal function. *Journal of Dairy Science*, v.76, p.2812–2823, 1993.
- MOLDOGAZIEVA, N. T. et al. ROS and RNS signalling: adaptive redox switches through oxidative/nitrosative protein modifications. *Free Radical Research*, v.52, n.5, p.507–513, 2018.
- NARESH, R.; DWIVEDI, S. K.; SWARUP, D.; PATRA, R.C. Evaluation of ascorbic acid treatment in clinical and subclinical mastitis of Indian dairy cows. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, v.15, p.905–911, 2002.
- NRC (2001). Subcommittee on Dairy Cattle Nutrition, Committee on Animal Nutrition, National Research Council. *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*, 7th rev. ed. Natl. Acad. Sci., Washington, DC.
- OSORIO, J. S.; JI, P.; DRACKLEY, J. K.; LUCHINI, D.; LOOR, J. J. Supplemental Smartamine M or MetaSmart during the transition period benefits postpartal cow performance and blood neutrophil function. *Journal of Dairy Science*, v.96, p.6248–6263, 2013.
- OSORIO, J. S.; TREVISI, E.; JI, P.; DRACKLEY, J. K.; LUCHINI, D.; BERTONI, G.; LOOR, J. J. Biomarkers of inflammation, metabolism, and oxidative stress in blood, liver, and milk reveal a better immunometabolic status in periparturient cows supplemented with Smartamine M or MetaSmart. *Journal of Dairy Science*, v.97, p.7437–7450, 2014.
- POULSEN, H.E. Oxidative DNA modifications. *Experimental and Toxicology Pathology*, v.57, (Suppl. 1), p.161–169, 2005.
- POMPELLA, A. Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*, Bern, v.67, n.5, p.289–297, 1997.
- RICE, D. A.; KENNEDY, S. Assessment of vitamin E, selenium and polyunsaturated fatty acid interactions in the etiology of disease in the bovine. *Proceedings of The Nutrition Society*, v.47, p.177–184, 1988.
- ROCHE, J. R.; BELL, A. W.; OVERTON, T. R.; LOOR, J. J. Nutritional management of the transition cow in the 21st century— A paradigm shift in thinking. *Animal Production Science*, v.53, p.1000–1023, 2013.
- SCHWAB, C. G.; BRODERICK, G. A. A 100-Year Review: Protein and amino acid nutrition in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v.100, p.10094–10112, 2017.
- SGORLON, S.; STRADAIOLI, G.; GABAI, G.; STEFANON, B. Variation of starch and fat in the diet affects metabolic status and oxidative stress in ewes. *Small Ruminant Research*, v.74, p.123–129, 2008.
- SHERMAN, A. R. Zinc, copper, and iron nutritive and immunity. *Journal of Nutrition*, v.122, p.604s–609s, 1992.
- SIES, H. Strategies of antioxidant defense. Review. *European Journal of Biochemistry*, Berlin, v.215, n.2, p.213–219, 1993.
- SIES, H.; STAHL, W. Vitamins E and C, b-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.62, n.6, p.1315–1321, 1995.
- SMITH, K.L.; WEISS, W. P.; HOGAN, J. S. Influence of vitamin E and selenium on mastitis and milk quality in dairy cows, 2011. Disponível em: txanc.org/wp-content/uploads/2011/.../vitamine.pdf. Acessado em: 16 de setembro de 2015.
- SORDILLO, L. M.; AITKEN, S. L. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.128, p.104–109, 2009.
- SORDILLO, L.M.; SHAFER-WEAVER, K.; DEROSA, D. Immunobiology of the mammary gland. *Journal of Dairy Science*, v.80, n.8, p.1851–1865, 1997.
- SORDILLO, L. M. Review Article. Selenium-Dependent Regulation of Oxidative Stress and Immunity in Periparturient Dairy Cattle. *Veterinary Medicine International*, p. 1–8, 2013.
- SPEARS, J. W. Trace mineral bioavailability in ruminants. *Journal of Nutrition*, v.133, p.1506S–1509S, 2003.
- WANG et al. Selenium ameliorates *Staphylococcus aureus*-induced inflammation in bovine mammary epithelial cells by inhibiting activation of TLR2, NF-κB and MAPK signaling pathways. *BMC Veterinary Research*, v.14, n.197, 2018.
- WARD, P. A.; WARREN, J. S.; JOHNSON, K. J. Oxygen radicals, inflammation, and tissue injury. *Free Radical Biology and Medicine*, v.5, p.403–408, 1988.
- WEISS, W.P., HOGAN, J.S., SMITH, K.L. Changes in vitamin C concentrations in plasma and milk from dairy cows after an intramammary infusion of *Escherichia coli*. *Journal of Dairy Science*, v.87, p.32–37, 2004.
- YANG, F. L.; LI, X. S.; HE, B. X. Effects of vitamins and trace-elements supplementation on milk production in dairy cows: A review. *African Journal of Biotechnology*, v.10, p.2574–2578, 2011.
- YANG, F. L.; LI, X. S. Role of antioxidant vitamins and trace elements in mastitis in dairy cows. *Journal of Adventure Veterinary and Animal Research*, v.2, n.1, p.1–9, 2015.
- ZHOU, Z.; BULGARI, O.; VAILATI-RIBONI, M.; TREVISI, E.; BALLOU, M. A.; CARDOSO, F. C.; LUCHINI, D. N.; LOOR, J. J. Rumen-protected methionine compared with rumen-protected choline improves immunometabolic status in dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, v.99, p.8956–8969, 2016.
- ZHAO, X.; LACASSE, P. Mammary tissue damage during bovine mastitis: Causes and control. *Journal Animal Science*, v.86, (Suppl. 13), p.57–65, 2008. Publicado em 5 de dezembro de 2014.

AUTORES:

- Renison T. Vargas**, médico veterinário, CRMV-MG 6310, professor dr. Departamento de Ciências Agrárias do IFMG – Campus Bambuí.
- Fernando Nogueira de Souza**, médico veterinário: CRMV MG nº 8399, dr, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP.
- Mônica M. O. P. Cerqueira**, médica veterinária, CRMV-MG nº 3051, profa. dra. Escola de Veterinária UFMG.
- Juliana R. Guimarães**, médica veterinária, CRMV-MG 7623, esp. autônoma.
- Cristiane V. G. Ladeira**, médica veterinária, CRMV-MG nº 8310, dra. Pesquisadora EPAMIG.
- Sandra R. Faria**, médica veterinária, CRMV-MG nº 4067, Ms. Autônoma.
- Humberto M. Brandão**, médico veterinário, CRMV-MG nº 6144, dr. Pesquisador Embrapa Gado de Leite (CNPGL).
- Marília M. Melo**, médica veterinária, CRMV-MG nº 2432, profa. Escola de Veterinária da UFMG.
- Elias J. Facury Filho**, médico veterinário, CRMV-MG nº 3214, prof. Escola de Veterinária da UFMG .
- Alessandro S. Guimarães**, médico veterinário, CRMV-MG nº 4574, dr. Pesquisador Embrapa Gado de Leite.