

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**LUCAS ANTÔNIO FERNANDES TORRES**

**ANÁLISE DE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM  
MEMBRANAS CORIOAMNIÓTICAS DE PARTOS PRÉ-TERMOS  
ACOMETIDAS PELA CORIOAMNIONITE HISTOLÓGICA**

**JOÃO PESSOA  
2021**

**LUCAS ANTÔNIO FERNANDES TORRES**

**ANÁLISE DE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM  
MEMBRANAS CORIOAMNIÓTICAS DE PARTOS PRÉ-TERMOS  
ACOMETIDAS PELA CORIOAMNIONITE HISTOLÓGICA**

Trabalho de conclusão do curso,  
apresentado para obtenção do grau de  
médico no Curso de Medicina da  
Universidade Federal da Paraíba,  
UFPB.

Orientador: Prof. Dr. Moisés Diogo de  
Lima

**JOÃO PESSOA  
2021**

**Catalogação na publicação  
Seção de Catalogação e Classificação**

T693a Torres, Lucas Antonio Fernandes.

Análise de marcadores de estresse oxidativo em membranas corioamnióticas de partos pré-termos acometidas pela corioamnionite histológica / Lucas Antonio Fernandes Torres. - João Pessoa, 2021.

21 f.

Orientação: Moisés Diogo de Lima.  
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Prematuridade. 2. Corioamnionite. 3. Estresse oxidativo. I. Lima, Moisés Diogo de. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 618.2(043.2)

LUCAS ANTÔNIO FERNANDES TORRES

**ANÁLISE DE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM  
MEMBRANAS CORIOAMNIÓTICAS DE PARTOS PRÉ-TERMOS  
ACOMETIDAS PELA CORIOAMNIONITE HISTOLÓGICA**

Trabalho de conclusão do curso,  
apresentado para obtenção do grau de  
médico no Curso de Medicina da  
Universidade Federal da Paraíba,  
UFPB.

João Pessoa, 3 de junho de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

Moisés Diogo de Lima  
Prof. Moisés Diogo de Lima – UFPB – Orientador

Adriana de Freitas Torres.  
Profª Adriana de Freitas Torres – UFPB

Eduardo Sérgio Soares Sousa  
Prof. Eduardo Sérgio Soares Sousa – UFPB

**Em memória de Nelly Fonseca Machado Torres.**

**“Eu vos devolverei os anos  
que o gafanhoto devorou”**  
**Joel 2,25**

## RESUMO

**Introdução:** A prematuridade, não obstante os avanços tecnológicos na área da saúde, permanece como um problema médico, humano e social. A taxa de incidência da prematuridade é variável e permanece estável na maioria dos países em desenvolvimento e oscila entre 5 a 18%, considerando todas as gestações. Múltiplos são os fatores de risco relacionados ao parto pré-termo. O fenótipo mais comumente observado é do nascimento prematuro de causa espontânea, em grande parte relacionado às gestantes de risco habitual. A corioamnionite é uma causa frequente de partos pré-termos e tem por base fisiopatológica um mecanismo inflamatório que pode ser classificado histologicamente em graus distintos, de leve a grave, e que pode ser compreendido como uma das vias fisiopatológicas da prematuridade e esta, por sua vez, também influenciada pelo mecanismo do estresse oxidativo em nível tecidual. O presente trabalho objetiva avaliar a associação entre a corioamnionite histológica e a produção de marcadores de estresse oxidativo.

**Metodologia:** Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e de caráter analítico com uma amostra não probabilística composta por 21 amostras de membranas corioamnióticas oriundas de gestantes afetadas pelo parto prematuro e admitidas na Unidade Materno-infantil do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). A análise histopatológica das membranas ovulares foi executada por um único observador do Laboratório de Anatomia Patológica do HULW, sem o conhecimento prévio das informações clínicas do caso e padronizada conforme a nomenclatura proposta por Redline et al.,2003. Os níveis de malondialdeído (MDA) e 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) foram obtidos das membranas ovulares, através da extração total do DNA desses tecidos, conforme as normas técnicas disponíveis do kit *ILLUSTRA tissue & cells genomic-Prep Mini Spin* seguido da quantificação dos níveis dos mesmos, estabelecida pelo kit *ELISA Highy Sensitive Check*, realizada no laboratório de imunopatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. A análise das variáveis contínuas foi executada através do teste estatístico T de Student e a análise das variáveis categóricas através do Teste Exato de Fischer adotando-se, como diferença significativa, um *p* valor < 0,05.

**Resultados:** Na composição geral da amostra foram formados dois grupos

comparativos. Um grupo continha amostras de membranas com diagnóstico de corioamnionite histológica (CAM-H) grau 1 e outro grupo com diagnóstico de CAM-H grau 2. Neles, todos os nascimentos foram prematuros. A idade das gestantes, o índice de massa corpórea (IMC), a etnia e o tipo de parto mostraram-se semelhantes, sem diferenças estatísticas entre os seus valores. A idade gestacional mediana no grupo de CAM-H grau 1 foi de 33,8 semanas (min: 26,0 – max: 36,0) e no grupo CAM-H grau 2 foi de 28,0 semanas (min: 23,4 – max: 34,0) determinando uma diferença estatística significativa com valor de  $p = 0,01$ . Da mesma forma, o peso do recém-nascido no grupo CAM-H grau 1 obteve uma mediana de 2152g (min: 760 – 2775), enquanto, no grupo CAM-H grau 2 foi de 1195g (min: 630 – max: 2750), cujo valor de  $p$  foi de 0,03. Os níveis de MDA diferiram significativamente entre os grupos, valor  $p = 0,03$ , sendo observado, no grupo CAM-H grau 1, a quantificação de 0,13 ng/mL ( $\pm 0,03$ ) e no grupo CAM-H grau 2 o valor de 0,39 ng/mL ( $\pm 0,06$ ). Os níveis de 8-OHdG também se mostraram estatisticamente diversos entre os grupos, valor  $p < 0,0001$ , obtendo-se no grupo CAM-H grau 1 a quantificação de 0,49 ng/mL ( $\pm 0,10$ ) e no grupo CAM-H grau 2 o valor de 2,13 ng/mL ( $\pm 0,95$ ). **Conclusão:** Os dados obtidos neste estudo demonstram que na vigência do processo inflamatório das membranas corioamnióticas, oriundas de nascimentos prematuros, há uma possível via fisiopatológica mediada pelo estresse oxidativo e este parece mais acentuado quanto maior for a atividade inflamatória desencadeada por esses tecidos fetais.

**Palavras-chave:** Prematuridade. Corioamnionite. Estresse oxidativo.

## ABSTRACT

**Objective:** The present work aims to evaluate the association between histological chorioamnionitis and the production of oxidative stress markers.

**Methodology:** This is a prospective, observational and analytical study with a non-probabilistic sample consisting of 21 samples of chorioamniotic membranes from pregnant women affected by premature birth and admitted to the Maternal and Child Unit of the Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). The histopathological analysis of the ovular membranes was performed by a single observer from the Anatomic Pathology Laboratory of HULW, without prior knowledge of the clinical information of the case and standardized according to the nomenclature proposed by Redline et al., 2003. Malondialdehyde (MDA) and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) levels were obtained from ovular membranes by total DNA extraction from these tissues, according to the technical standards available from the ILLUSTRA tissue & cells genomic-Prep kit Mini Spin followed by the quantification of their levels, established by the Highy Sensitive Check ELISA kit, carried out in the Immunopathology laboratory of the Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista. The analysis of continuous variables was performed using the Student's t-statistic test and the analysis of categorical variables using the Fisher's Exact Test, adopting, as a significant difference, a p value < 0.05. **Results:** In the general composition of the sample, two comparative groups were formed. One group had membrane samples diagnosed with histological chorioamnionitis (CAM-H) grade 1 and another group with a diagnosis of CAM-H grade 2. In them, all births were premature. Pregnant women's age, body mass index (BMI), ethnicity and type of delivery were similar, with no statistical differences between their values. The median gestational age in the CAM-H grade 1 group was 33.8 weeks (min: 26.0 – max: 36.0) and in the CAM-H grade 2 group it was 28.0 weeks (min: 23.4 – max: 34.0) determining a statistical difference significant with p value = 0.01. Likewise, the weight of the newborn in the CAM-H grade 1 group had a median of 2152g (min: 760 – 2775), while in the CAM-H grade 2 group it was 1195g (min: 630 – max: 2750 ), whose p value was 0.03. The MDA levels differed significantly between the groups, p = 0.03, being observed in the CAM-H grade 1 group, the quantification of 0.13 ng/mL ( $\pm$  0.03) and in the CAM-H grade

group 2 is the value of 0.39 ng/ml ( $\pm$  0.06). The levels of 8-OHdG were also statistically different between the groups, p value < 0.0001, obtaining in the CAM-H grade 1 group a quantification of 0.49 ng/mL ( $\pm$  0.10) and in the group CAM-H grade 2 the value of 2.13 ng/mL ( $\pm$  0.95). **Conclusion:** The data obtained in this study demonstrate that in the presence of the inflammatory process of the chorioamniotic membranes, arising from premature births, there is a possible pathophysiological pathway mediated by oxidative stress and this seems more accentuated the greater the inflammatory activity triggered by these fetal tissues.

Keywords: Prematurity. Chorioamnionitis. Oxidative stress.

## **SUMÁRIO**

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>19</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A corioamnionite histológica é frequente em partos pré-termos<sup>1</sup>. Apesar da etiologia multifatorial para o parto prematuro, a infecção intra-amniótica seguida pela ativação da resposta inflamatória materna é o seu principal fator de risco, presente em aproximadamente 40% das gestações pré-termos, estando a ruptura prematura das membranas ovulares (RPMO) associada a infecção em até 75% dos casos<sup>2</sup>. Na vigência da corioamnionite, há fortes evidências de inflamação intra-amniótica, e esta, por sua vez, pode ocorrer tanto num contexto infeccioso como na inflamação intra-amniótica estéril onde não é possível a demonstração da presença de microorganismos<sup>3</sup>.

A corioamnionite pode ser aguda ou crônica e associa-se com imaturidade pulmonar, retinopatia da prematuridade, baixo peso ao nascer, e deficiência no desenvolvimento cerebral<sup>4</sup>. A fisiopatologia da corioamnionite dá-se pela ascensão de infecção originada no trato genitourinário baixo, em geral da região cervical ou vaginal, que migra para a cavidade amniótica<sup>5</sup>.

A síndrome clínica característica da corioamnionite compõe-se da combinação de febre, taquicardia materno-fetal, sensibilidade uterina aumentada e secreção vaginal fétida<sup>2,3</sup>. A forma puramente histológica define-se pela presença de infiltrado de células polimorfonucleares nas membranas ovulares analisadas ao microscópio. O processo inflamatório na corioamnionite apresenta graus diversos, de leves a graves<sup>6,7,12</sup>.

No processo patológico responsável pelo parto prematuro espontâneo e pela ruptura prematura de membranas ovulares têm-se verificado a participação do estresse oxidativo. As espécies reativas de oxigênio (ERO) causam alteração na biologia celular do epitélio amniótico e posterior degradação do seu conteúdo de colágeno<sup>8</sup>. As ERO são moléculas instáveis que causam dano tecidual ao realizarem ligações químicas que as estabilizam eletricamente. Elas são capazes de iniciar a peroxidação lipídica, danificar as membranas celulares, aumentar o cálcio intracelular livre, causar dano ao DNA e provocar a liberação de enzimas proteolíticas. Nesse contexto, as membranas ovulares são biologicamente ativas e possuem enzimas colagenolíticas suscetíveis à estimulação por ERO<sup>2,8</sup>.

O processo de estresse oxidativo pode ser avaliado pela mensuração de biomarcadores envolvidos no mesmo. Dentre estes, o malondialdeído (MDA) é um importante marcador da peroxidação lipídica. Esse aldeído é uma molécula de alta toxicidade, cuja interação com o DNA e proteínas desenvolve potencial aterogênico e mutagênico. Pode ser medido através do sangue do cordão umbilical, sangue periférico e saliva<sup>9</sup>. Da mesma forma, outro produto final do estresse oxidativo é a 8-hidróxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), que tem sido utilizada como marcador do dano oxidativo ao DNA, visto que forma-se após a interação da hidroxila com as bases da fita de ácido nucléico, podendo ser medida após a ocorrência da hidrólise do DNA<sup>10,11</sup>.

O objetivo deste trabalho é mensurar em nível tecidual os níveis de MDA e 8-OHdG em membranas corioamnióticas afetadas pelo parto prematuro e acometidas pela corioamnionite histológica, a fim de correlacionar, comparativamente, tais níveis com os graus histológicos, 1 ou 2, do processo inflamatório dos tecidos fetais, segundo Redline *et al.*, 2003<sup>12</sup>.

## 2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e de caráter analítico com uma amostra não probabilística composta por 21 amostras de membranas corioamnióticas oriundas de gestantes afetadas pelo parto prematuro e admitidas na Unidade Materno-infantil do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). A análise histopatológica das membranas ovulares foi executada por um único observador do Laboratório de Anatomia Patológica do HULW, sem o conhecimento prévio das informações clínicas do caso e padronizadas conforme a nomenclatura proposta por Redline *et al.*, 2003. Os níveis de malondialdeído (MDA) e 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) foram obtidos das membranas ovulares através da extração total do DNA desses tecidos, conforme as normas técnicas disponíveis do kit *ILLUSTRA tissue & cells genomic-Prep Mini Spin*, seguido da quantificação dos níveis dos mesmos estabelecida pelo kit *ELISA Highy Sensitive Check*, realizada no laboratório de imunopatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. A análise das variáveis contínuas foi executada através do teste estatístico T de Student e a análise das variáveis categóricas através do Teste Exato de Fischer adotando-se, como diferença significativa, um *p* valor < 0,05. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba conforme número de protocolo: 1.806.905.

### 3 RESULTADOS

A amostra foi composta por dois grupos. Ambos afetados pela corioamnionite histológica, sendo um deles composto por membranas ovulares com CAM-H grau 1 e o outro por membranas ovulares com CAM-H grau 2. Dentre as amostras avaliadas não houve diferença estatística significativa entre os grupos no que diz respeito às características como idade materna, IMC, etnia e tipo de parto, em sua relação com o grau histológico da corioamnionite. A idade gestacional por ocasião do parto e o peso do recém-nascido divergiram estatisticamente entre os grupos, com valores de  $p = 0,01$  e  $p = 0,03$ , respectivamente. (Tabela 1).

**Tabela 1:** Características gerais da amostra

	CAM + / Grau 1	CAM + / Grau 2	Valor $p$
<b>Idade materna (anos)</b>	21.5 (15.0 – 36.0)	24.0 (16.0 – 38.0)	Ns*
<b>IMC</b>	26.3 (21.9 – 29.6)	25.8 (21.9 – 34.0)	Ns*
<b>Idade Gestacional (semanas)</b>	33.8 (26.0 – 36.0)	28.0 (23.4 – 34.0)	0,01*
<b>Peso RN (gramas)</b>	2152 (760 – 2775)	1195 (630 – 2750)	0,03*
<b>Etnia</b>			
<b>Branca</b>	20,0%	8,3%	Ns**
<b>Parda</b>	80,0%	91,7%	
<b>Tipo de Parto</b>			
<b>Eutócio</b>	50%	85.7%	Ns**
<b>Cesárea</b>	50%	14.3%	

Fonte: Dados da pesquisa \* Teste T-Student \*\* Teste Exato de Fisher

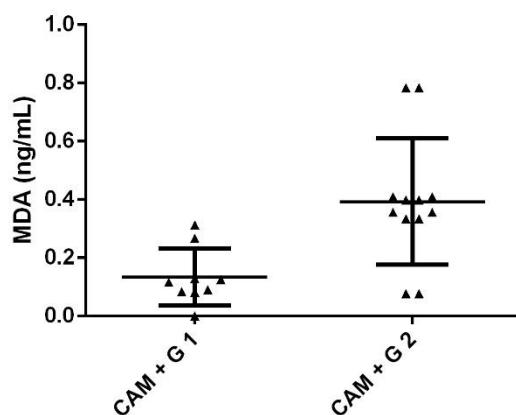
As amostras foram avaliadas quanto aos seus níveis de malondialdeído, sendo encontrada diferença estatística significativa, valor  $p = 0,03$ , na comparação entre os grupos, grau 1 e grau 2 de corioamnionite, tendo, por mediana, respectivamente,  $0,13 (\pm 0,03)$  ng/mL e  $0,39 (\pm 0,06)$  ng/mL (Tabela 2 e Figura 1).

**Tabela 2.** Níveis de MDA em membranas corioamnióticas de partos prematuros associados a corioamnionite histológica graus 1 e 2.

<b>Corioamnionite Histológica</b>			
	Grau 1 $n = 9$	Grau 2 $n = 12$	Valor $p$
<b>MDA (ng/mL)</b>	$0,13$ $(\pm 0,03)$	$0,39$ $(\pm 0,06)$	$0,03$

MDA: malondialdeído ; Teste t - Student

**Figura 1.** Gráfico comparativo entre os níveis de MDA em membranas corioamnióticas de partos pré-termos com corioamnionite histológica graus 1 e 2, segundo Redline et al., 2003.



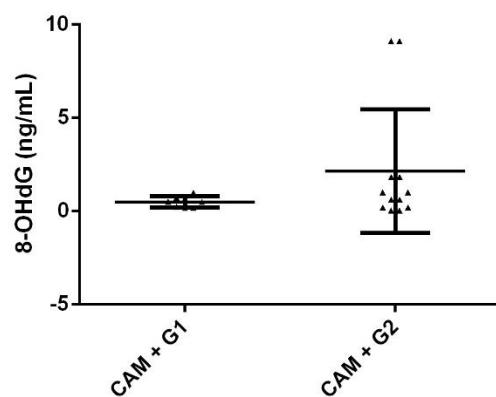
As amostras foram avaliadas quanto aos seus níveis de 8-OHdG sendo encontrada diferença estatisticamente significativa, valor  $p < 0,0001$ , na comparação entre os grupos grau 1 e grau 2 de corioamnionite, tendo por mediana, respectivamente, 0,49 ( $\pm 0,10$ ) ng/mL e 2,13 ( $\pm 0,95$ ) ng/mL (Tabela 3 e Figura 2).

**Tabela 3.** Níveis de 8-OHdG (ng/ml) em membranas corioamnióticas de partos prematuros afetados pela corioamnionite histológica graus 1 e 2.

<b>Corioamnionite Histológica</b>		
Grau 1 $n = 8$	Grau 2 $n = 12$	Valor $p$
<b>8-OHdG (ng/mL)</b>	0,49 ( $\pm 0,10$ )	2,13 ( $\pm 0,95$ )

8-OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina ; Teste  $t$  – Student

**Figura 2.** Gráfico comparativo entre os níveis de 8-OHdG em membranas corioamnióticas de partos pré-termos com corioamnionite histológica graus 1 e 2, segundo Redline et al., 2003.



## 4 DISCUSSÃO

A prematuridade é a causa mais importante de morbimortalidade perinatal. Nesse contexto, a corioamnionite histológica – inflamação ou infecção corioamniótica – é responsável por 40% dos partos prematuros<sup>13</sup> e por 60-70% dos partos prematuros com RPMO<sup>17</sup>. A corioamnionite histológica possui firme relação causal com parto pré-termo e possui uma via fisiopatológica já conhecida<sup>14</sup>.

A cavidade amniótica é reconhecidamente estéril e menos de 1% das gestantes que não estão em trabalho de parto tem bactérias em seu líquido amniótico. O isolamento de bactérias nesta topografia é chamado de invasão microbiana da cavidade amniótica (MIAC)<sup>3,14</sup>. Pacientes com MIAC apresentam mais frequentemente partos pré-termos, RPMO, corioamnionite clínica e desfechos perinatais adversos. Também se observa que quanto menor for a idade gestacional no momento do parto, seja com membranas intactas ou RPMO, maior é a frequência de culturas de líquido amniótico positivas<sup>14</sup>. Na amostra analisada neste trabalho observou-se corioamnionite histológica de maior grau, Grau 2, em pacientes com menor idade gestacional no momento do parto, mediana de 28 semanas, em comparação com o grupo corioamnionite histológica grau 1, que obteve mediana de 33,8 semanas.

A via mais comum de infecção intra-amniótica é a ascensão de microorganismos a partir do trato genitourinário inferior. Outras vias de chegada de microrganismos na cavidade amniótica, menos comuns, são (1) a hematogênica, (2) através de procedimentos invasivos, e (3) a partir do peritônio através das tubas uterinas, esta, ainda discutível<sup>3</sup>. Dentre os microorganismos mais frequentemente encontrados na cavidade amniótica estão *Ureaplasma sp.*, *Gardnerella vaginalis*, *E.coli*, *Spreptococcus* do grupo B, e com menos frequência fungos, *C. albicans*, *C. glabrata*<sup>13</sup>.

A MIAC provoca uma intensa resposta inflamatória local que é acompanhada por um aumento acentuado na concentração de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF-alfa, IL-6, IL-8, bem como resposta imune celular. A partir dessa elevação na concentração intra-amniótica de citocinas,

estabelece-se um gradiente quimiotático que favorece a migração de neutrófilos<sup>1, 3</sup>.

Os neutrófilos não estão normalmente presentes nas membranas corioamnióticas. Na decidua e nos espaços intervilosos encontram-se neutrófilos maternos e após o surgimento do gradiente quimiotático, em direção à cavidade amniótica, estes neutrófilos migram para a placa coriônica. Portanto, a inflamação na placa coriônica é uma resposta inflamatória de origem materna<sup>3</sup>. Por sua vez, a inflamação do cordão umbilical – flebite, arterite e infiltração neutrofílica da geléia de Wharton – e dos vasos da placa coriônica é de origem fetal<sup>3</sup>.

Para se avaliar a corioamnionite histológica, de acordo com sua gravidade, utiliza-se mais comumente a classificação proposta por Redline *et al.*, 2003. Nesta, a progressão da doença baseia-se pelas regiões anatômicas infiltradas por neutrófilos, e é avaliada em estágios de 1 a 3, de acordo com o avanço da infiltração neutrofílica nos tecidos corioamnióticos<sup>3, 12</sup>.

Redline *et al.*, 2003 também classifica a corioamnionite histológica em graus. O grau 1, leve a moderado, refere-se a poucos grupos de neutrófilos maternos infiltrando difusamente o córion liso, placa coriônica, fibrina subcoriônica ou âmnio. O grau 2, grave, consiste na presença de 3 ou mais microabscessos compostos de neutrófilos confluentes ou a presença de uma faixa contínua de neutrófilos confluentes constituída de mais de 10 células de espessura ocupando o córion<sup>3, 12</sup>.

Para além da resposta inflamatória caracterizada por citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, sabe-se que a MIAC e a corioamnionite histológica estimulam a liberação de radicais de oxigênio e proteases pelos granulócitos, rompendo o equilíbrio entre fatores pró-oxidantes e antioxidantes, o que caracteriza o processo de estresse oxidativo (EO)<sup>16, 17</sup>.

A identificação de biomarcadores de EO é essencial para o entendimento e avaliação de patologias que possuem tal mecanismo em seu processo fisiopatológico e estudos anteriores têm verificado níveis aumentados de biomarcadores de EO em amostras de tecidos acometidos por corioamnionite histológica<sup>17, 18</sup>.

Diversos biomarcadores de EO têm sido propostos para estudo de patologias gestacionais e fetais, tais como: o ferro não ligado à proteína (NPBI),

que é um forte agente oxidante; os marcadores de peroxidação lipídica: isoprostanos, isofuranos, neurofuranos, malondialdeído (MDA); marcadores da oxidação de proteínas, como os grupamentos carbonila; marcadores do dano oxidativo ao DNA, como o 8-OHdG<sup>19</sup>.

Em nosso estudo, os níveis de MDA e de 8-OHdG foram significativamente maiores no grupo de membranas ovulares de partos pré-termos que associativamente apresentavam maior grau de corioamnionite histológica, grau 2, podendo sugerir uma participação do estresse oxidativo na fisiopatologia da prematuridade<sup>19</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo demonstram que na vigência do processo inflamatório das membranas corioamnióticas, oriundas de nascimentos prematuros, há uma possível via fisiopatológica mediada pelo estresse oxidativo e este parece mais acentuado quanto maior for a atividade inflamatória desencadeada por esses tecidos fetais. Esses fatores parecem associados ao desfecho do trabalho de parto prematuro e/ou ruptura das membranas ovulares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OH, K.J. et al. Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions or preterm placenta. **Placenta**, [s. l.], ed. 32, p. 732-736, 2011
2. MARTINS, Laura Fernandes et al. Histologic chorioamnionitis does not modulate the oxidative stress and antioxidant status in pregnancies complicated by spontaneous preterm delivery. **BMC Pregnancy Childbirth**, [s. l.], v. 17, ed. 316, 13 nov. 2017. DOI 10.1186/s12884-017-1549-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5684743/#CR32>. Acesso em: 29 maio 2021.
3. KIM, Chong Jai et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. **Am J Obstet Gynecol**, [s. l.], v. 40, ed. 213, p. S29-S52, 2015.
4. FOWLER, Josephine R. et al. Chorioamnionitis. **Statpearls**, [s. l.], 10 set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532251/>. Acesso em: 29 maio 2021.
5. HUBER, Benedikt et al. Vertical Transmission of Mycoplasma pneumoniae Infection. **Neonatology**, [s. l.], v. 4, ed. 114, p. 332-336, 8 ago. 2018. DOI 10.1159/000490610. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089291/>. Acesso em: 29 maio 2021.
6. REDLINE, Raymond et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. **Pediatr Dev Pathol**, [s. l.], v. 5, ed. 6, p. 435-448, Set-out 2003. DOI 10.1007/s10024-003-7070-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14708737/>. Acesso em: 29 maio 2021.
7. ROMERO, Roberto et al. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. **J Perinat Med**, [s. l.], v. 6, ed. 46, p. 613-630, 28 ago. 2018. DOI 10.1515/jpm-2018-0055. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174692/>. Acesso em: 29 maio 2021.
8. WOODS, J.R. Pathobiology: oxidant stress, angiogenesis and neoplasia: Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes - a review. **Placenta**, [s. l.], v. 22, ed. Suplemento A, p. S38-S44, 2001.
9. COUTINHO, Fábio Gonçalves et al. Assessment of oxidative damage and enzymatic antioxidant system activity on the umbilical cord blood and saliva from preterm newborns with risk factors for early-onset neonatal sepsis. **Rev Assoc Med Bras**, [s. l.], v. 10, ed. 64, p. 888-895, 2018.

10. VALAVANIDIS, Athanasios *et al.* 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. **Journal of environmental science and health**, [s. l.], v. 2, ed. 27, p. 120-139, 2009.
11. LIU, Zhihua *et al.* High serum levels of malondialdehyde and 8-OHdG are both associated with early cognitive impairment in patients with acute ischaemic stroke. **Scientific Reports**, [s. l.], n. 9493, ed. 7, 2017. DOI 10.1038/s41598-017-09988-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573400/>. Acesso em: 29 maio 2021.
12. REDLINE, Raymond *et al.* Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. **Pediatric and developmental pathology**, [s. l.], ed. 6, p. 435-438, 2003.
13. CAPPELLETTI, Monica *et al.* Imunobiology of acute chorioamnionitis. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 11, n. 649, 16 abr. 2020.
14. ROMERO, Roberto *et al.* The role of inflammation and infection in preterm birth. **Seminars in reproductive medicine**, [s. l.], v. 25, n. 1, 2007.
15. HOLZMAN, Claudia. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery. **American Journal of epidemiology**, [s. l.], v. 166, n. 7, 11 jul. 2007.
16. KACEROVSKY, Marian *et al.* Amniotic fluid markers of oxidative stress in pregnancies complicated by preterm labour rupture of membranes. **J matern fetal neonatal med**, [s. l.], v. 11, n. 28, p. 1250-1259, 2015.
17. PERRONE, Serafina *et al.* Placental histological examination and the relationship with oxidative stress in preterm infants. **Placenta**, [s. l.], v. 46, p. 72-78, 2016.
18. CHÁFER-PERICÁS, Consuelo *et al.* Novel biomarkers in amniotic fluid for early assessment of intramniotic infection. **Free radical biology and medicine**, [s. l.], 4 set. 2015.
19. PERRONE, Serafina *et al.* Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. **Free Radical biology and medicine**, [s. l.], v. 142, p. 23-31, 2019.