

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE AGRONOMIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

EVERTON DEZORDI SARTORI

**PROGRAMAÇÃO FETAL EM OVINOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Porto Alegre
2020

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE AGRONOMIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

**PROGRAMAÇÃO FETAL EM OVINOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Everton Dezordi Sartori
Zootecnista/ UFSM
Mestre em Zootecnia/ UFRGS

Tese apresentada como um dos requisitos à obtenção do Grau de Doutor em Zootecnia na Faculdade de Agronomia, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, área de concentração Produção Animal

Porto Alegre (RS), Brasil
Março de 2020

CIP - Catalogação na Publicação

Sartori, Everton Dezordi
Programação Fetal em Ovinos: Revisão Sistemática e
Metanálise / Everton Dezordi Sartori. -- 2020.
162 f.
Orientador: Júlio Otávio Jardim Barcellos.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Agronomia, Programa de
Pós-Graduação em Zootecnia, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Programação fetal . 2. Nutrição . 3. Ruminantes.
4. Ovinos . 5. Nutrição materna. I. Barcellos, Júlio
Otávio Jardim, orient. II. Título.

Everton Dezordi Sartori
Mestre em Zootecnia

TESE

Submetida como parte dos requisitos
para obtenção do Grau de

DOUTOR EM ZOOTECNIA

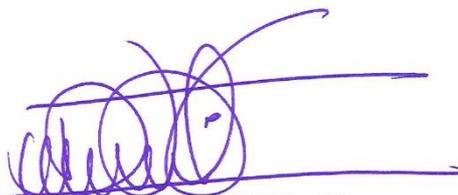
Programa de Pós-Graduação em Zootecnia
Faculdade de Agronomia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre (RS), Brasil

Aprovada em: 25.03.2020
Pela Banca Examinadora

Homologado em: 13/04/2020
Por



JÚLIO OTÁVIO JARDIM BARCELLOS
PPG Zootecnia/UFRGS
Orientador



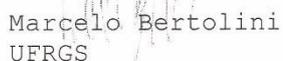
DANILO PEDRO STREIT JR.
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Zootecnia



Cesar Henrique E. Candal Poli
UFRGS



Gilson Antônio Pessoa
UFSM



Marcelo Bertolini
UFRGS



CARLOS ALBERTO BISSANI
Diretor da Faculdade de Agronomia

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família. Meus pais, Nelci (*in memoriam*) e Nilce, modelos de coragem e força. Meu irmão Edenilson, pelo seu amor e alegria. E à minha companheira Jusiane, por me incentivar na busca dos objetivos e acreditar que posso. A todos o meu muito obrigado por todo o amor e carinho, por acreditarem em mim e por sempre me incentivarem a seguir em frente.

Ao professor Júlio Barcellos, pelas oportunidades de aprendizado, pelos saberes transmitidos, pela sua dedicação, incentivo e sobretudo pela sua confiança.

Agradeço à Jusecléia, Amir e Danielle pela ajuda na revisão sistemática. Bem como, aos demais colegas do NESPro, que se não diretamente, contribuíram com sua amizade, companheirismo e a troca de conhecimentos. A todos os meus sinceros agradecimentos.

Agradeço à UFRGS, seu corpo docente e funcionários e ao Programa de Pós-Graduação em zootecnia pela oportunidade de realização do curso, infraestrutura e suporte oferecido. À CAPES, pelo apoio financeiro que me permitiu a dedicação exclusiva a este trabalho.

Gratidão é o sentimento que descreve a concretização desse momento!
A todos, muito obrigado!

PROGRAMAÇÃO FETAL EM OVINOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE¹

Autor: Everton Dezordi Sartori

Orientador: Júlio Otávio Jardim Barcellos

RESUMO

A presente revisão sistemática e metanálise objetivou sumarizar os efeitos da nutrição materna da ovelha durante a gestação sobre o peso e medidas morfométricas durante a vida fetal, nascimento e pós-natal. Após a realização das etapas de busca e seleção, 173 publicações foram incluídas na revisão, das quais 71 avaliaram os resultados de interesse durante a gestação, 72 ao nascimento e 52 no pós-natal. A medida de efeito foi gerada pela comparação de cada variável resposta separadamente com a média do grupo controle e tratado (subnutrição ou sobrenutrição) através do método de DerSimonian e Laird para efeitos aleatórios. A nutrição materna durante o primeiro terço de gestação não apresentou efeitos sobre o crescimento fetal e pós-natal. Já a subnutrição durante o segundo e terceiro terço apresentaram redução do peso tanto fetal quanto ao nascimento associada a não alteração das medidas morfométricas. Na sobrenutrição houve um aumento do peso fetal no segundo terço de gestação, porém no terceiro terço não houve diferenças para o subgrupo múltiparas, mas redução do peso fetal nas primíparas. Ademais, não há diferença para peso ao nascimento, contudo esse resultado apresenta alta heterogeneidade. Durante o período pós-natal, cordeiros filhos de ovelhas subnutridas foram mais leves até 121 a 180 dias após o nascimento, enquanto os cordeiros filhos de ovelhas sobrenutridas não apresentaram diferenças, porém esse resultado apresenta alta heterogeneidade. Assim, concluímos que a nutrição materna durante a gestação apresenta efeitos sobre o desenvolvimento fetal e pós-natal, porém associada a redução do peso e não ao seu tamanho. Além disso, os efeitos da subnutrição são mais homogêneos, enquanto os efeitos da sobrenutrição são mais heterogêneos.

Palavras chave: crescimento, medidas morfométricas, nutrição materna; pequenos ruminantes, peso, subnutrição, sobrenutrição

¹Tese de Doutorado em Zootecnia - Produção Animal, Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. (161p.) Março, 2020.

FETAL PROGRAMMING IN SHEEP: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS²

Author: Everton Dezordi Sartori

Advisor: Júlio Otávio Jardim Barcellos

ABSTRACT

This systematic review and meta-analysis aimed to summarize the effects of maternal nutrition during pregnancy on weight and morphometric measurements during fetal life, birth and postnatal period. After completing the search and selection steps, 173 publications were included in the review, of which 71 assessed the results of interest during pregnancy, 72 at birth and 52 at postnatal. The measure of effect was generated by comparing each indicator separately with the mean of the control and treated group (malnutrition or overnutrition) using the DerSimonian and Laird method for random effects. Maternal nutrition during the first third of pregnancy had no effect on fetal and postnatal weight and morphometric measurements. Malnutrition during the second and third thirds presented a reduction in both fetal and birth weight associated with the non-alteration of morphometric measurements. In overnutrition there was an increase in fetal weight in the second third of gestation, however in the third third there were no differences for the subgroup of multiparous ewes, but a reduction in fetal weight in the primiparous ewes. Moreover, there is no difference for birth weight, however this result had highly heterogeneous. During the postnatal period, lambs from malnourished sheep were lighter up to 121 to 180 days after birth, while lambs born from overnourished sheep showed no differences, however, this result was highly heterogeneous. In conclusion, maternal nutrition during pregnancy has effects on fetal and postnatal development, but is associated with weight reduction and not with its size. In addition, the effects of malnutrition are more homogeneous, while the effects of overnutrition are more heterogeneous.

Keywords: growth, weight, maternal nutrition, morphometric measures, overnutrition, small ruminants, undernutrition.

²Doctoral thesis in Animal Science, Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. (161 p.) March, 2020

LISTAS DE TABELAS

CAPÍTULO II.....	28
Tabela 1: Características descritivas das publicações incluídas na revisão sistemática e metanálise.	39
CAPÍTULO III.....	65
Tabela 1: Características descritivas das publicações incluídas na revisão sistemática e metanálise.	75

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II.....	28
Figura 1: Diagrama das informações através das diferentes fases da revisão sistemática com a número de artigos incluídos e excluídos em cada nível.	38
CAPÍTULO III.....	65
Figura 1: Diagrama das informações através das diferentes fases da revisão sistemática com a número de artigos incluídos e excluídos em cada nível.	74

LISTA DE ABREVIATURAS

K: refere-se ao número de ensaios que compuseram a análise

P: percentagem da variação total entre os estudos que é devido a heterogeneidade e não ao acaso

SMD: Diferença padronizada de médias

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	12
INTRODUÇÃO	13
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 Gestação.....	16
2.2 A programação fetal na produção animal.....	17
2.2.1 Desenvolvimento fetal	18
2.2.2 Formação do tecido esquelético e tecido adiposo	20
2.2.3 Produção de lã.....	23
2.2.4 Reprodução	24
HIPÓTESE	27
OBJETIVOS	27
CAPÍTULO II	28
Programação Fetal em Ovinos: Efeitos no Desenvolvimento Fetal e ao Nascimento	29
CAPÍTULO III	65
Programação Fetal em Ovinos: Efeitos no Crescimento Pós-Natal.....	66
CAPÍTULO IV	89
CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
REFERÊNCIAS	92
APÊNDICE	101
Apêndice 1. Normas para elaboração e submissão de trabalhos científicos à revista Journal of Animal Science.	101
Apêndice 2. Lista descritiva dos artigos aceitos que compuseram as análises de metanálise e metaregressão para peso e medidas morfométricas mensuradas durante a gestação e ao nascimento.	102
Apêndice 3. Tabelas de subgrupos para peso e medidas morfométricas mensuradas durante a gestação e ao nascimento	106
Apêndice 4. Gráficos de funil para peso e medidas morfométricas medidas durante a gestação e ao nascimento;	128
Apêndice 5. Referências bibliográficas dos artigos aceitos que compuseram as análises de metanálise e meta-regressão para peso e medidas morfométricas mensuradas durante a gestação e ao nascimento.	134
Apêndice 6. Lista descritiva dos artigos aceitos que compuseram as análises de metanálise e metaregressão para peso e medidas morfométricas mensuradas durante o período pós-natal.	147

Apêndice 7. Tabelas de subgrupos para peso e medidas morfométricas mensuradas após o período pós-natal.....	149
Apêndice 8. Gráficos de funil para peso e medidas morfométricas medidas durante período pós-natal.	154
Apêndice 10. Referências bibliográficas dos artigos aceitos que compuseram as análises de metanálise e meta-regressão para peso e medidas morfométricas mensuradas durante o período pós-natal.	156
VITA	161

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

O período gestacional da ovelha não raramente é marcado por sua ocorrência em condições de baixa oferta de alimento, quer seja pela sua ocorrência durante o período de inverno em regiões de clima temperado, ou ainda pela sua comumente criação em áreas marginais em detrimento aos animais de crescimento e terminação. Essas são algumas das situações em que podem ocorrer limitações no fornecimento dos nutrientes necessários para atender as demandas nutricionais das ovelhas durante a gestação (Selaive e Osório, 2017). Assim, pode-se produzir situações em que o *status* nutricional materno durante a gestação pode não ser adequado para o correto desenvolvimento fetal (Lumey, 1992). Ademais, embora menos corriqueiro, a alimentação acima das exigências também pode ocasionar alterações no peso fetal (Wallace et al., 2018), ou ao nascimento (Jones et al., 2017; Wallace et al., 2018), sendo observadas muitas vezes partos prematuros (Wallace et al., 1999; Wallace et al., 2003; Wallace et al., 2018;)

O peso do cordeiro ao nascer, em grande parte, é um preditor da sua capacidade de sobrevivência (Fogarty et al., 2000) principalmente quando as condições ambientais no momento do nascimento são adversas. Neste sentido, uma alimentação deficiente durante a gestação se traduz no nascimento de crias pequenas e débeis, com menor probabilidade de sobrevivência, quando aliada, à baixa produção de leite da ovelha. Em adição, ovelhas subnutridas são mais propensas à redução do instinto materno, resultando em maiores índices de abandono da cria (Freitas de Melo et al., 2018).

Durante a gestação, principalmente nas fases iniciais, uma série de eventos críticos para o desenvolvimento fetal ocorrem, incluindo o desenvolvimento da placenta, o estabelecimento das funções uteroplacentar, a diferenciação celular e a organogênese fetal (Reynolds et al., 2010a; Vonnahme e Lemley, 2011; Guyton e Hall, 2011). O que torna essa fase sensível tanto a nutrição materna, quanto à fatores estressores ou enfermidades podendo afetar o desenvolvimento fetal, com implicações posteriores sobre a saúde e produtividade animal (Sinclair et al., 2016; Greenwood e Bell, 2019; Reynolds et al., 2019). Implicações observados por vários estudos na produção animal que relatam efeitos da nutrição materna durante o desenvolvimento pré-natal sobre o crescimento pós-natal, composição corporal,

desempenho reprodutivo, tanto em ovinos quanto em bovinos (Kenyon e Blair, 2014; Bell e Greenwood, 2016; Sinclair et al., 2016; Greenwood e Bell, 2019).

A relação entre esses eventos durante a gestação e o desenvolvimento pós-natal é conceituado como programação fetal, que é definida como uma resposta adaptativa preditiva, visando preparar o feto para o ambiente pós-natal (Gluckman et al., 2005). Estas respostas adaptativas são apontadas por serem guiadas por alterações epigenéticas, as quais, programam a expressão dos genes sem alterar ou mutar o DNA (Sinclair et al., 2016). Ou ainda, podem ser uma consequência da restrição no crescimento uterino ocasionada pela limitação no desenvolvimento placentário (Funston et al., 2010).

Neste sentido, vários estudos foram desenvolvidos visando compreender os efeitos desses eventos durante a gestação e as suas consequências sobre o desenvolvimento fetal e pós-natal. Contudo, esses trabalhos muitas vezes são desenvolvidos explorando poucas variáveis respostas e/ou em momentos pontuais. Da mesma forma, as respostas destes estudos, em alguns momentos, se apresentam de forma divergente tornando difícil uma clara compreensão e extrapolação dos seus efeitos. Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi de integrar as informações existentes nos distintos momentos para sumarizar os efeitos da nutrição materna sobre o desenvolvimento fetal e pós-natal.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O termo programação fetal tem sido adotado para descrever o processo pelo qual um estímulo ou desafio em um período crítico e sensível da vida fetal ou perinatal apresenta efeitos permanentes na estrutura, na fisiologia e metabolismo de diferentes órgãos e sistemas do indivíduo na vida pós-natal. Este conceito teve origem através da hipótese origem fetal das doenças adultas proposta por David J. Barker (Barker e Osmand, 1986; Barker et al., 1989). Esta hipótese afirma que, além dos efeitos genotípicos, a exposição do feto a um ambiente intrauterino alterado, desempenha um papel importante no desenvolvimento fetal e em sua saúde e crescimento pós-natal.

A nutrição materna é considerada um dos fatores que induzem ao crescimento fetal anormal e ao subsequente desenvolvimento pós-natal (McMillen e Robinson, 2005). Assim, estudos epidemiológicos em humanos e experimentais utilizando animais como modelo foram desenvolvidos e deram origem a diferentes hipóteses, incluindo a da origem fetal (Barker, 2004), do fenótipo econômico (Hales e Barker, 2001), e o conceito de plasticidade do desenvolvimento (Bateson et al., 2004). Estas hipóteses visavam justificar as consequências do crescimento e desenvolvimento na vida pós-natal como um efeito do ambiente intrauterino

A hipótese do fenótipo econômico sugere que a desnutrição durante o desenvolvimento fetal leva à redistribuição da energia e nutrientes para favorecer o desenvolvimento de órgãos críticos para a sobrevivência imediata (e.g. cérebro) em detrimento de órgãos e sistemas menos críticos (e.g. pâncreas) contribuindo para a eventual disfunção e falhas desses sistemas na idade adulta (Hales e Barker, 2001). Por outro lado, Bateson (2001) e Gluckman e Hansan (2004) levantaram a hipótese de que os organismos durante o início do seu desenvolvimento implementam respostas adaptativas, que não oferecem vantagens no momento, mas que são tomadas com o ímpeto de preparar o organismo ao ambiente pós-natal, sendo, portanto, uma resposta adaptativa preditiva (Gluckman et al., 2005). Assim, se as respostas adaptativas fetais forem preparadas para um ambiente pós-natal nutricionalmente deficiente, essas modificações, potencialmente levarão à indução da hiperfagia, menor investimento em massa muscular e tendência para o acúmulo de tecido adiposo (Ford e Long, 2012).

Estes estudos epidemiológicos que desenvolveram o conceito de programação fetal focaram principalmente no baixo peso ao nascimento e o subsequente risco de desenvolvimento de uma gama de doenças na idade adulta, incluindo crescimento retardado, obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (Reynolds e Caton, 2012). Contudo, o baixo peso ao nascer é apenas um reflexo de um ou múltiplos insultos durante o desenvolvimento fetal, ou seja, a programação pode ocorrer independentemente da alteração do peso ao nascimento (Reynolds e Caton 2012). Neste sentido, tem sido demonstrado que eventos que prejudicam o desenvolvimento durante uma geração podem ter reflexo na próxima geração, mesmo na ausência de futuros desafios, através de efeitos epigenéticos transgeracionais (Wu et al., 2006; Reynolds et al., 2010b).

Os principais mecanismos apontados por promoverem a programação fetal seriam os processos epigenéticos (Bell e Greenwod 2016). Os quais, alteram a expressão do gene sem alterar ou mutar o DNA, mantendo assim, a identidade genômica celular. Destes processos dois são observados nos mamíferos e são baseados na programação epigenética do gene: metilação do DNA; e modificações das histonas (D'Alessio e Szyf, 2006). A metilação do DNA causa a inativação dos genes e a acetilação promove a transcrição, sendo estas alterações irreversíveis e alterando a expressão gênica. Além destes, os RNAs não codificantes tem sido relacionados como moléculas funcionais que podem iniciar e/ou guiar as alterações epigenéticas tanto no DNA quanto nas histonas (Sabin et al., 2013). Esses mecanismos estão envolvidos em vários processos celulares como a proliferação e diferenciação celular, impressão genômica, reprogramação de genes não imprintados, organização da cromatina e inativação do cromossomo X (Tang e Ho, 2007; Hackett e Surani, 2013).

2.1 Gestação

A gestação da ovelha dura em média 145 a 155 dias, sendo a sua duração afetada por fatores ambientais (nutrição materna), genéticos (raça), maternos (idade) e fetais (sexo e número de neonatos; Oliveira et al., 2018). Após a fecundação, o embrião sofre divisões mitóticas até chegar ao estágio de mórula e posteriormente a diferenciação em blastocito, passando em seguida por um processo de alongação e estabelecimento na parede do endométrio para formação da placenta (Kimura e Matsuyana, 2014). O blastocito é revestido externamente por uma camada de células

denominadas trofoblastos, que em ruminantes, após o alongamento, transforma-se em trofoblasto. Entre os dias 16 e 18 de gestação, o trofoblasto secreta a proteína Interferon tau, a qual age localmente no endométrio uterino inibindo a liberação do hormônio luteolítico prostaglandina e mantendo a gestação pela manutenção da produção de progesterona pelo corpo lúteo (Roberts, 2007).

Após o período embrionário ocorre o período fetal, que consiste basicamente no crescimento dos sistemas corpóreos que se estende até o nascimento. Nesta fase, a placenta apresenta fundamental importância para o desenvolvimento do feto. Para ocorrer o desenvolvimento placentário, o útero sofre inúmeras alterações morfológicas e a placenta passa por intensos processos de proliferação celular e crescimento vascular (Pfarrer et al., 2006). O crescimento placentário, tanto no âmbito da proliferação celular quanto da sua massa (peso), ocorre durante o primeiro e segundo terço de gestação (Redmer et al., 2004; Igwebuike, 2010). Em ovinos, o pico de crescimento placentário ocorre entre 40 a 60 dias de gestação (Ehrhardt e Bell, 1995) atingindo o peso máximo entre 80 a 90 dias de gestação (Schneider, 1996; Sammin et al., 2009).

A placenta dos ovinos é classificada como cotiledonária (Leiser e Kaufmann, 1994). A placentação envolve a adesão do córion com o epitélio uterino e modificações nas interfaces carunculares e cotiledonárias para formar os placentônios (Leiser e Kaufmann, 1994). Esta ligação ocorre entre os dias 25 e 30 de gestação em ovinos (Igwebuike, 2010) sendo esta a principal área funcional de trocas fisiológicas entre a mãe e o feto (Reynolds et al., 2005). Estas trocas ocorrem por difusão simples, difusão facilitada e transporte ativo, sendo dependentes do fluxo sanguíneo uteroplacentário (Brollo et al., 2010).

2.2 A programação fetal na produção animal

Animais de produção muitas vezes são expostos a deficiências nutricionais durante a gestação e lactação. Vacas leiteiras frequentemente encontram-se em balanço energético negativo durante o início e o pico da lactação, que coincide, muitas vezes, com o momento da inseminação e início da gestação. Ovinos criados em regiões de clima temperado apresentam sazonalidade reprodutiva, fazendo com que, as ovelhas encontrem-se gestantes durante o inverno (Selaive e Osório, 2017), momento que a disponibilidade de alimento é limitada. Ainda, muitas vezes as fêmeas

são mantidas em áreas marginais onde o fornecimento de nutrientes pode ser insuficiente (Selaive e Osório, 2017), uma vez que os animais em crescimento e terminação, de retorno financeiro imediato, recebem maior atenção. Neste sentido, existem evidências de que a nutrição materna, fatores estressantes ou enfermidades durante a prenhez, podem afetar o desenvolvimento fetal com implicações sobre a sanidade e produtividade (Sinclair et al., 2016).

A nutrição da ovelha durante a gestação e o seu estado nutricional no momento do parto além de afetarem o tamanho e o vigor do cordeiro ao nascer, podem também refletir sobre a quantidade e qualidade do colostro produzido (Swanson et al., 2008) e no instinto materno (Freitas de Melo et al., 2018). Além disso, o peso do cordeiro ao nascer determina, em grande parte, sua capacidade de sobrevivência, sendo acentuada, quando as condições ambientais no momento do parto forem adversas. Da mesma forma, cordeiros nascidos gêmeos apresentam maior percentual de mortalidade, devido, principalmente, a seu menor peso corporal quando comparado os nascidos em partos simples (Gardener et al., 2007). Contudo, a alimentação de ovelhas acima de suas exigências em energia durante os dois últimos terços de gestação não apresenta efeitos sobre o peso ao nascimento, tanto de um cordeiro (Kenyon et al., 2011a) quanto em gemelares (Kenyon et al., 2011b). Além disso, o crescimento pós-natal dos cordeiros oriundos de partos gemelares não foi afetado pela subnutrição materna durante a gestação (Kenyon et al., 2011b).

2.2.1 Desenvolvimento fetal

Os efeitos da subnutrição materna durante o primeiro terço de gestação sobre o peso fetal são menos evidentes e, mesmo quando a restrição é acentuada o suficiente para afetar o seu crescimento, esse efeito poderá ser atenuado pela nutrição materna adequada ao final da gestação, tendo pouca ou nenhuma consequência para o crescimento ou composição corporal pós-natal (Kenyon e Blair, 2014). No entanto, o crescimento intrauterino retardado, induzido pela subnutrição materna durante os dois últimos terços de gestação, pode resultar na diminuição do crescimento pós-natal até o desmame (Robinson et al., 2013), podendo ter consequências negativas sobre o tempo necessário para atingir o peso de comercialização ou a puberdade (Kenyon e Blair, 2014).

Estudos com transferência de embriões entre raças de pequeno e grande porte tem demonstrado que o tamanho ao nascimento é determinado, em parte, pelo

ambiente uterino (Wilson et al., 1998; Allen et al., 2002). Sharma (2010) testou esta hipótese em um estudo com ovelhas e relatou que a transferência de embriões da raça Chaviot (pequeno porte) para receptoras Suffolk (grande porte) no oitavo dia de desenvolvimento, apresentaram maior comprimento do embrião no 19º dia de gestação, enquanto que, os embriões Suffolk transferidos para as ovelhas Chaviot apresentaram menor tamanho no 19º dia.

Embora o crescimento fetal seja maximizado ao final da gestação (Eley et al., 1978), é durante as fases iniciais que eventos críticos para o desenvolvimento do feto ocorrem, incluindo a diferenciação celular, a vascularização, a organogênese fetal e o desenvolvimento da placenta (Guyton e Hall, 2011). Nos ruminantes, a comunicação materno-fetal se dá através da ligação dos cotilédones (feto) com as carúnculas (mãe) formando o placentônio. Esta é a principal área funcional de trocas fisiológicas entre a mãe e o feto (Reynolds et al., 2005) e a sua eficiência de transporte de nutrientes está diretamente relacionado ao fluxo sanguíneo uteroplacentário (Reynolds e Redmer 1995).

Nas ovelhas a ligação entre os cotilédones com a carúncula ocorre entre os dias 25 e 30 de gestação, e restrições que ocorram neste período podem limitar o número de placentônios formados (Igwebuike, 2010). O crescimento placentário, tanto no âmbito da proliferação celular quanto da sua massa (peso), ocorre durante o primeiro e segundo terço de gestação (Redmer et al., 2004; Igwebuike, 2010). O seu pico de crescimento ocorre entre 40 a 60 dias de gestação (Ehrhardt e Bell, 1995), atingindo o peso máximo entre 80 a 90 dias de gestação (Schneider, 1996; Sammin et al., 2009). Durante esse período, o feto atinge aproximadamente 10% do seu peso ao nascimento, enquanto a placenta atinge o seu tamanho máximo (Redmer et al., 2004; Sammin et al., 2009). Em contraste o feto acumula cerca de 80% da sua massa relativa ao nascimento durante o último terço de gestação (Mello, 1983). Assim, a nutrição materna é um dos fatores que limitam o desenvolvimento da placenta durante os dois terços iniciais de gestação (Sen et al., 2003; McMullen et al., 2005), podendo impactar no seu desenvolvimento e angiogênese e, conseqüentemente, no fluxo sanguíneo útero-placentário e aporte de nutrientes ao feto, afetando o seu desenvolvimento e metabolismo (Redmer et al., 2004).

A energia é fornecida ao feto em forma de glicose e aminoácidos, juntamente com vitaminas hidrossolúveis (complexo B e vitamina C) e esteroides (Hyttel et al., 2012), enquanto as proteínas e vitaminas lipossolúveis são sintetizadas pelo feto

(Dukes, 2003). As trocas placentárias entre mãe e feto, podem ser classificadas como difusão rápida (água, eletrólitos e gases), difusão facilitada (açúcares), difusão lenta (hormônios) e sistema de transporte ativo (aminoácidos e a algumas vitaminas hidrossolúveis; Brolio et al., 2010; Hyttel et al., 2012).

A nutrição materna pode ocasionar a mudança no tipo de placentônios do tipo A para os do tipo B, C e D (que apresentam maior capacidade de trocas fisiológicas entre a mãe e o feto), bem como, pode haver um aumento na vascularização dos tipos C e D (Liu et al., 2018). Ademais, o principal transportador de glicose na placenta é o GLUT 1 e a restrição energética materna durante o 28^o ao 80^o dia de gestação reduz a massa placentária sem, contudo, mudar a disponibilidade de GLUT 1. Porém quando as ovelhas foram submetidas à dieta adequada do 80^o dia até o final da gestação, a massa placentária aumentou, assim como a disponibilidade de GLUT 1 (Dandrea et al., 2001). Tais modificações podem explicar os resultados obtidos por Muñoz et al., (2008) que ao submeterem ovelhas a restrição alimentar durante o início da gestação, e após esse período retornarem a uma dieta adequada, as fêmeas pariram cordeiros mais pesados do que as ovelhas sem restrição alimentar demonstrando assim que há uma tentativa de compensar o aporte de nutrientes ao feto em resposta à subnutrição.

Porém, é interessante ressaltar que a seleção animal com melhores índices zootécnicos pode tornar estes mais susceptíveis a eventos que desafiam as fêmeas nutricionalmente durante a gestação. Pois, como demonstrado por Rooke et al. (2010) ao compararem a restrição alimentar em ovelhas selecionadas para a produção de carne (Suffolk), observou-se redução do peso ao nascimento quando comparado ao tratamento controle. Por outro lado, cordeiros de ovelhas adaptadas a condições de baixo aporte nutricional (Scottish Blackface) não apresentaram diferenças para pesos ao nascimento. Ademais, estes cordeiros apresentaram maiores concentrações plasmáticas de T3, indicando maior capacidade termogênica, sendo as suas concentrações no plasma fetal nutricionalmente sensíveis ao aporte de nutrientes ao feto (Symonds 1995; Rae et al., 2002a).

2.2.2 Formação do tecido esquelético e tecido adiposo

O desenvolvimento das fibras musculares ocorre durante o início até a metade da gestação (Du et al., 2010) e seu desenvolvimento pode ser influenciado pela nutrição materna (Brameld e Daniel, 2008). O principal efeito observado em fetos e

neonatos é a mudança no número de fibras secundárias (ou na relação entre as fibras musculares lentas e rápidas). A subnutrição materna antes, mas não após a diferenciação da miofibril fetal, em torno dos 85 dias de gestação, diminui o número de fibras rápidas no músculo *Longissimus* e *Vastus lateralis* de cordeiros neonatais (Fahey et al., 2005). Em contraste, a subnutrição durante os dias 85-115 levou a uma diminuição do peso desses músculos, o que, segundo Greenwood et al. (1999), é consistente com o efeito negativo da subnutrição materna no final da gestação sobre a atividade mitótica das células satélites no músculo esquelético ovino.

Piaggio et al. (2018) observaram que a subnutrição materna a partir do segundo terço de gestação ocasionou um aumento na proporção de fibras musculares oxidativas em ovinos, o que representa uma redução na capacidade muscular de metabolizar glicose e armazenar glicogênio. Níveis adequados de glicogênio muscular no momento do abate são essenciais para a produção de ácido láctico durante o período *post-mortem*, para promover a rápida queda do pH. Contudo, segundo Sinclair et al. (2016), os efeitos da restrição alimentar em ovelhas do início até a metade da gestação sobre o desenvolvimento das fibras musculares são mais facilmente detectados ainda durante a gestação ou logo após o parto, uma vez que esses efeitos, não são mais observados (ou tornam-se difíceis de serem detectados) quando estes animais atingem a idade adulta.

Deste modo, como a nutrição materna tem demonstrado efeitos sobre a formação da fibra muscular, número e/ou diâmetro das fibras, sugeriu-se que estas alterações poderiam ter efeitos sobre a produção de massa muscular e/ou composição da carcaça. No entanto, a subnutrição materna durante a primeira metade da gestação não apresentou efeitos sobre as características de carcaça, tipo de fibra muscular ou qualidade da carne em animais abatidos aos 35 kg (Krausgrill et al., 1999) ou 56 kg (Nordby et al., 1987). Ford et al. (2007) observaram maior peso tanto na desmama (aos 120 dias de idade) quanto aos 280 dias de idade em cordeiros filhos de ovelhas alimentadas com 50% dos requerimentos estipulados pelo NRC entre os dias 28 e 78 de gestação em relação ao tratamento controle (100%). Porém, os autores não observaram alterações no peso de carcaça quente (28,83 kg e 31,62 kg, respectivamente), mas observaram maior deposição de gordura subcutânea, pélvica e renal. Já Piaggio et al. (2018) observaram que a subnutrição materna a partir do segundo terço de gestação pode ocasionar redução no peso dos cordeiros ao nascimento, à desmama e ao abate, bem como reduzir o rendimento de cortes nobres.

Isso evidencia que embora a realimentação materna durante o final da gestação possa permitir que os cordeiros cheguem ao abate com pesos similares, o rendimento dos cortes nobres permanece sendo prejudicado.

As células musculares e adiposas são oriundas do mesmo grupo celular (células mesenquimais; Caplan, 2015) e a sua diferenciação morfológica se dá a partir da ativação de genes específicos (Du et al., 2010), e que segundo Wallace et al. (2014) são sensíveis à subnutrição materna. Bem como, diferenças sexuais específicas na expressão gênica adiposa durante o final da gestação e no início da vida pós-natal refletem em maior deposição de gordura nas fêmeas do que nos machos (Wallace et al., 2014; Wallace et al., 2015).

A diferenciação das células mesenquimais em adipócitos tem início no segundo trimestre de gestação, o que coincide com a miogênese secundária (Du et al., 2010). Ademais, a formação das fibras musculares se dá, principalmente, no início da gestação, e o desenvolvimento muscular tendo menor prioridade na partição energética quando comparado a órgãos vitais, como o cérebro e coração (Zhu, et al., 2006), torna o desenvolvimento muscular sensível a nutrição materna (Zhu et al., 2004). Assim, uma redução na diferenciação das células mesenquimais em tecido muscular devido à restrição alimentar materna pode redirecionar a sua diferenciação em adipócitos e acumulação de lipídios (Du et al., 2015).

No caso do excesso de fornecimento de alimento, Long et al. (2010) demonstraram que em ovelhas obesas (superalimentadas), o peso corporal e a massa de gordura subcutânea absoluta ou relativa foram similares entre a progênie das ovelhas do tratamento controle aos 19 meses de idade. Contudo, quando ambos os grupos foram alimentados ad libitum por 12 semanas, os cordeiros filhos das ovelhas obesas foram marcadamente mais gordos ao final deste período. Daniel et al. (2007) mostraram aumentos da adiposidade em filhos adultos em respostas a subnutrição materna. Já segundo Khanal et al. (2014, 2015), tanto a sub e a supernutrição materna durante as últimas seis semanas de gestação predispõe a adiposidade abdominal (mas não subcutânea) em cordeiros aos seis meses de idade.

Embora Daniel et al. (2007) tenham observado aumento da adiposidade, não foram observadas alterações na ingestão de alimentos pela progênie, sugerindo que alguma diferença no balanço energético pode estar envolvida. Neste mesmo sentido, George et al. (2012) não observaram em estudo similar efeitos da subnutrição materna sobre a gordura corporal total ou perirrenal, apesar do aumento do peso corporal,

ingestão de alimento e eficiência alimentar da progênie, sugerindo assim, que os gastos energéticos podem ter sido alterados.

Os efeitos da nutrição materna durante a gestação sobre o consumo de alimento têm sido relacionados principalmente ao tamanho da progênie. Portanto, cordeiros com peso normal ao nascimento (4,8kg) consomem mais alimento do que aqueles de baixo peso (2,3 kg) até o momento da desmama (Greenwood et al., 1998). Por outro lado, do ponto de vista da eficiência alimentar, cordeiros com baixo peso ao nascer consomem mais alimento para atingir um mesmo peso final, quando comparado aos cordeiros com peso normal ao nascer, em função do maior tempo necessário para atingirem o peso de abate (Geraseev et al 2006a; Geraseev et al 2006b). Entretanto, segundo Bell e Greenwood, (2016) a nutrição materna durante a gestação ou o peso ao nascimento, não apresentam efeitos sobre o consumo e eficiência após o desmame.

A nutrição do feto baseia-se na transferência transplacentária de nutrientes (principalmente glicose). Falhas em manter o estado nutricional adequado do feto podem afetar o desenvolvimento de regiões do hipotálamo relacionadas à regulação do apetite (Sinclair et al., 2016). Esta hipótese foi corroborada por Warner et al. (1998) ao observarem aumento na expressão do neuropeptídeo Y, que apresenta função orexinogênica, em fetos de ovelhas que foram subalimentadas no final da gestação. Contudo, o aumento do apetite em cordeiros neonatais de ovelhas que foram sobrealimentadas ao final da gestação não foi associado a mudanças na expressão de peptídeos orexigênicos ou anorexigênicos aos 30 dias de idade (Muhlhausler et al., 2006).

2.2.3 Produção de lã

Outra característica produtiva na ovinocultura que pode ser impactada pela nutrição materna é a produção de lã. Estudos já haviam evidenciado que uma severa subnutrição materna, especialmente ao final da gestação, pode ter efeitos negativos permanentes sobre a produção de lã da progênie na idade adulta (Schimckel e Short, 1961; Kelly et al., 1996) ou mesmo redução da qualidade desta pelo aumento do diâmetro da fibra (Thompson et al., 2011). Segundo Thompson et al. (2011) a subnutrição materna durante a gestação e lactação pode resultar na redução permanente do peso do velo e aumento do diâmetro da fibra, sendo esses efeitos similares tanto para cordeiros nascidos gêmeos ou de um único cordeiro.

Essa redução é consistente, uma vez que, a foliculogênese dos folículos secundários inicia-se entre os 80 e 135 dias de gestação e são sensíveis ao suprimento fetal de nutrientes (Bawden et al., 2010), sendo afetados negativamente pela restrição alimentar durante o final da gestação (Schimckel e Short 1961). A redução do número de folículos segundo Kenyon e Blair (2014) ocasiona menor peso do velo, mesmo com aumento do diâmetro da fibra. Kelly et al. (1996) também observaram redução na relação entre os folículos primários e secundários, bem como, do peso do velo de cordeiros aos 5 e 17 meses de idade filhos de ovelhas Merino subnutridas a partir do segundo terço de gestação.

2.2.4 Reprodução

A fertilidade e a capacidade reprodutiva do rebanho, um dos pontos centrais para o sucesso financeiro na pecuária, também são influenciadas pela nutrição materna durante a gestação. Nas fêmeas, a quantidade de folículos primordiais é estabelecida durante o desenvolvimento fetal e não pode ser reestabelecida posteriormente (Erickson, 1966a; Erickson, 1966b). Em contraste, os machos produzem continuamente novos espermatozoides após a puberdade. Contudo, o número de células de Sertoli, que são determinantes na produção dos espermatozoides e tamanho dos testículos na idade adulta, é determinada pela sua proliferação durante o período fetal, neonatal e peripubertal (Sharpe et al., 2003).

A subnutrição materna durante a gestação pode causar hipoglicemia fetal (Yuen et al., 2002) e conseqüentemente levar a redução nos níveis de IGF-1, o qual é regulado pela concentração de glicose (Oliver et al., 1993). Baixos níveis de IGF-1 durante o período fetal e os primeiros dias da vida extrauterina afetam o desenvolvimento das gônadas, tanto nos machos quanto nas fêmeas aos 60 dias de idade (Hoffman et al., 2018). O que sugere que a fertilidade da progênie na idade adulta poderá ser comprometida, uma vez que, nesta idade o desenvolvimento estrutural e histológico dos órgãos reprodutivos já está completo (Carpenter, Hayashi e Spencer, 2003).

Neste sentido, estudo desenvolvido por Rae et al. (2002b) avaliando a relação entre a subnutrição fetal e a sua eficiência reprodutiva à idade adulta, demonstrou reduzidas taxas de ovulação quando suas mães foram subnutridas desde o acasalamento até 95 dias de gestação. Por outro lado, Silva et al. (2002) observaram menor quantidade de folículos nos ovários de fetos de ovelhas superalimentadas em

relação a uma dieta basal no intervalo do 4^o. ao 130^o. dia de gestação ou a partir do acasalamento até 130 dias de gestação (Silva et al., 2003), bem como, a subalimentação nos primeiros dois terços de gestação altera a expressão de genes que regulam a apoptose (Lea et al., 2006). Tais resultados demonstram que tanto a subnutrição quanto a sobrenutrição nos dois primeiros terços da gestação podem prejudicar o estabelecimento das reservas foliculares ovariana e, conseqüentemente, o potencial reprodutivo das fêmeas.

Contudo, a subnutrição materna durante o mesmo período (do acasalamento até 100 dias de gestação) não apresenta efeitos sobre o número de células de Sertoli ou sobre a expressão de genes que regulam a apoptose em machos (Andrade et al., 2013). Por outro lado, a subnutrição de ovelhas a partir da 10^a semana de gestação até o momento do parto produziu filhos machos com menor quantidade de células de Sertoli e um menor volume de cordões testiculares ao nascimento (Bielli et al., 2002). Embora não haja diferenças no peso ao nascimento, o peso testicular tendeu a ser mais leve nos cordeiros filhos de ovelhas subalimentadas a partir dos 70 dias de gestação até o parto (Kotsampasi et al., 2009a) sem, contudo, serem observadas diferenças na idade à puberdade (Kotsampasi et al., 2009b).

Entretanto, neste mesmo estudo (Kotsampasi et al., 2009b), foram observadas diminuições no número de células de Sertoli juntamente com a redução no diâmetro dos tubos seminíferos de cordeiros adultos. Já no estudo realizado por Bieli et al. (2002), quando as ovelhas tiveram sua alimentação restringida ou foram superalimentadas a partir dos 70 dias de gestação até o parto, o peso testicular e o número de células de Sertoli foram maiores no nascimento para os cordeiros filhos das ovelhas superalimentadas quando comparado aos cordeiros filhos das ovelhas subalimentadas. Isso demonstra que as células de Sertoli apresentam-se sensíveis à nutrição materna durante a gestação. Já, a subnutrição antes da concepção resultou em testículos menores em cordeiros na idade adulta, enquanto que as fêmeas apresentaram ovários menores em relação aos seus contemporâneos nascidos de ovelhas alimentadas com uma ração de manutenção durante o período periconcepcional (Donovan et al., 2013). Por outro lado, a subnutrição periconcepcional (15 dias antes e 30 dias após a concepção) não apresentou efeitos sobre o desenvolvimento testicular dos machos ao atingirem a puberdade (Rae et al., 2002c).

Deste modo, vários são os efeitos ocasionados pelo nível nutricional da fêmea durante a gestação sobre as respostas produtivas da sua progênie, sendo estes, dependentes da intensidade e/ou momento em que ocorre a restrição ou superalimentação das fêmeas. Neste sentido, a compreensão e integração dessas informações, em função do número de fenômenos envolvidos, pode se tornar uma tarefa complexa. Assim, o uso da revisão sistemática e da metanálise permitirá sumarizar estes efeitos da programação fetal em ovinos e seus efeitos sobre o desenvolvimento da progênie.

3. HIPÓTESE

- 1) A nutrição da ovelha durante a gestação afeta o desenvolvimento fetal;
- 2) A nutrição da ovelha durante a gestação afeta o peso e as medida morfométricas ao nascimento;
- 3) A nutrição da ovelha durante a gestação afeta o crescimento pós-natal.

4. OBJETIVOS

- 1) Sumarizar os efeitos da nutrição materna de ovelhas durante a gestação sobre o desenvolvimento fetal;
- 2) Sumarizar os efeitos da nutrição materna de ovelhas durante a gestação sobre o peso ao nascimento e o desenvolvimento pós-natal da progênie;

CAPÍTULO II¹

¹Elaborado conforme as normas da Journal of Animal Science (Apêndice 1).

**Programação Fetal em Ovinos: Efeitos no Desenvolvimento Fetal e ao
Nascimento**

E. D. Sartori^a, J. O. J. Barcellos^{a*}

^a Departamento de Zootecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av. Bento Gonçalves nº 7712, 91540-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor correspondente: Departamento de Zootecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av. Bento Gonçalves nº 7712, 91540-000, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: +55 51 3308 6042. E-mail: julio.barcellos@ufrgs.br

RESUMO: A presente revisão sistemática e metanálise objetiva sumarizar os efeitos da nutrição materna durante a gestação sobre o peso e medidas morfométricas durante a gestação e ao nascimento. Após a realização das etapas de busca e seleção, foram incluídos na revisão 71 publicações que avaliaram as variáveis resposta de interesse durante a gestação e 72 ao nascimento. A medida de efeito foi gerada pela comparação individual de cada indicador com a média do grupo controle e tratado (subnutrição ou sobrenutrição) através do método de DerSimonian e Laird para efeitos aleatórios. O peso fetal durante o primeiro terço de gestação não foi afetado pela nutrição materna. Por outro lado, a subnutrição no segundo e terceiro terço reduzem o peso do cordeiro tanto durante a gestação quanto ao nascimento. Porém, essa redução do peso não é acompanhada por reduções nas medidas morfométricas, demonstrando que os animais foram mais leves, mas de igual tamanho. Na sobrenutrição há um aumento do peso fetal no segundo terço de gestação, porém no terceiro terço de gestação não são observadas diferenças do peso fetal para o subgrupo múltiparas, mas foi reduzido nas primíparas. Contudo, não há efeitos da sobrenutrição para o peso ao nascimento, porém, esse resultado apresenta alta heterogeneidade. Assim, a nutrição materna de ovelhas durante a gestação apresenta efeitos sobre o desenvolvimento fetal, porém, associada à redução do peso e não ao tamanho. Ademais, os efeitos da subnutrição são mais homogêneos enquanto a sobrenutrição apresenta respostas heterogêneas.

PALAVRAS-CHAVE: nutrição materna; crescimento, revisão sistemática, metanálise, programação de desenvolvimento

INTRODUÇÃO

A nutrição materna durante a gestação tem a capacidade de programar o desenvolvimento fetal e conseqüentemente o seu desempenho pós-natal (Greenwood e Bell, 2019; Ithurralde et al., 2019; Reynolds et al., 2019), sendo um momento crítico dentro do processo de produção das espécies de interesse zootécnico, como os ovinos. Durante a gestação ocorrem inúmeros eventos necessários para o correto desenvolvimento fetal, dentre eles o desenvolvimento placentário e angiogênese (Reynolds et al., 2010; Vonnahme e Lemley, 2011). Conseqüentemente, a nutrição materna pode comprometer o fluxo sanguíneo útero-placentário e o aporte de nutriente ao feto ocasionando a redução do desenvolvimento fetal (Reynolds et al., 2006, 2010).

Desafios nutricionais durante a gestação, portanto, podem comprometer a disponibilidade de nutrientes ao feto e levar a uma redistribuição da energia e dos nutrientes para favorecer o desenvolvimento de órgãos críticos à sobrevivência imediata em detrimento de outros (Hales e Barker, 2001), contribuindo para eventuais disfunções e falhas metabólicas durante a vida extrauterina. Bem como, é apontado que durante o desenvolvimento fetal, as sinalizações extrauterinas implementariam resposta adaptativas preditivas como ímpeto de preparar o organismo ao ambiente pós-natal (Gluckman et al., 2005). Assim, se estas respostas adaptativas forem direcionadas a um ambiente pós-natal nutricionalmente deficiente, essas modificações, potencialmente, levariam a indução de hiperfagia, menor deposição de tecido muscular e aumento de tecido adiposo (Ford e Long, 2012).

Ademais, o peso, o tamanho e o vigor do cordeiro ao nascimento são afetados pela nutrição materna durante a gestação (Swanson et al., 2008), e determinam, em

parte, sua capacidade de sobrevivência (Oldham et al., 2011; Perry et al., 2019). Contudo, há uma grande gama de fatores que contribuem e direcionam a programação fetal produzindo assim distintos resultados para uma mesma variável (Kenyon e Blair, 2014). Deste modo, o objetivo da presente revisão sistemática e metanálise foi sumarizar os efeitos da nutrição materna de ovelhas durante a gestação sobre o peso e medidas morfométricas da progênie durante a gestação e ao nascimento.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é parte de uma revisão sistemática que foi desenvolvida para identificar estudos que avaliassem a manipulação nutricional de ovelhas acima e/ou abaixo dos requisitos teóricos para a gestação que avaliam (I) peso e medidas morfométricas na gestação e ao nascimento, (II) peso e medidas morfométricas no período pós-natal, (III) peso de órgão e glândulas do concepto na gestação e do neonato ao nascimento e no período pós-natal, e (IV) peso e medidas morfométricas durante a gestação, nascimento e no período pós-natal com a intervenção ocorrendo na preconcepção. Apresentados neste estudo os resultados referentes ao item I (peso e medidas morfométricas na gestação e ao nascimento)

Protocolo de busca, estratégia de busca e seleção dos artigos

O protocolo de revisão sistemática foi desenvolvido em consonância com o guia publicado por Higgs e Green, (2011). A estratégia de busca foi definida baseada em população, intervenção, comparador e resultado. A população de estudo foi de ovelhas e borregas prenhes. A intervenção foi a alimentação com níveis nutricionais acima ou abaixo do atendimento das exigências. O comparador foi de ovelhas com

suas exigências de energia para a manutenção e o desenvolvimento fetal sendo atendidos para todas as fases da gestação. E como resposta, usaram-se o peso e as medidas morfométricas (comprimento de garupa, circunferência torácica, circunferência abdominal e altura de garupa) mensurados durante a gestação ou ao nascimento.

As buscas foram realizadas nas seguintes bases eletrônicas: Web of Science (Clarivate Analytics, 1945 – 2019); Scopus (Elsevier, 1960 – 2019); PubMed (Medline, 1966 – 2019) e CAB Direct (1910 – 2019). As buscas foram realizadas em 10 de janeiro de 2018 e atualizada em 23 de agosto de 2019. Os termos da busca e algoritmos foram sumarizados para população, intervenção e resultados ((sheep OR ewe* OR lamb* OR Ovine) AND (nutrition OR undernutrition OR overnutrition OR “maternal nutrition” OR flushing OR periconceptional) AND (“intrauterine growth” OR “foetal growth restriction” OR “intrauterine growth retardation” OR “foetal programming” OR “foetal development” OR “foetal growth”). Para os resultados foram utilizados termos genéricos com o intuito de restringir a busca sem, contudo, restringir a identificação dos estudos que avaliaram os resultados de interesse, mas não os reportaram no resumo. Uma busca manual nas referências dos artigos selecionados foi realizada para identificar possíveis estudos que não foram identificados na busca primária.

Todas as referências foram exportadas para software EndNote Web® (Clarivate Analytics) para organização e remoção das duplicadas. Uma pré-seleção foi realizada pela leitura do título. O segundo momento de seleção se deu pela leitura dos resumos, os quais foram considerados relevantes quando (1) tratava-se de um estudo primário que (2) avaliava os efeitos da nutrição materna sobre o desenvolvimento fetal ou pós-natal e que (3) avaliava pelo menos um dos resultados de interesse. Os resumos

foram lidos em duplicatas por dois revisores de forma independente e quando a resposta foi “não” para uma ou mais destas questões, a referência foi excluída. Qualquer conflito entre respostas foi resolvido por acordo.

Avaliação metodológica e extração dos dados

A avaliação metodológica se deu através da leitura do artigo na íntegra e baseada em termos de idioma (inglês, espanhol e português), existência de um grupo controle apropriado e do fornecimento das informações necessárias para a condução da metanálise. Os dados foram extraídos e organizados em planilha eletrônica de Excel® (*Microsoft Corporation*, Redmond, USA), estratificados em informações relacionadas ao manuscrito (autores, ano de publicação, idioma, revista e local de condução do experimento) e as relacionados ao experimento (população, intervenção e resultados). Para cada variável resposta foi extraído o número de animais, a média e o desvio padrão ou qualquer outra medida de dispersão disponível para cada grupo. Quando alguma destas informações não foi reportada ou os resultados foram expressos apenas de forma gráfica foi contatado o autor solicitando-as e, na ausência de resposta a referência foi excluída.

Assim, para cada variável resposta foram criados quatro bancos de dados os quais referem-se ao momento da avaliação (gestação ou nascimento) sub agrupados pelo tipo de intervenção (subnutrição ou sobrenutrição). No banco de dados subnutrição foram extraídos os dados envolvidos na comparação entre um grupo controle e um grupo experimental alimentado abaixo dos requerimentos de manutenção da prenhez. No banco de dados sobrenutrição comparou-se um grupo controle alimentado para atender os requerimentos para manutenção da gestação com um grupo experimental alimentado acima desta demanda.

Avaliação do risco de viés

O protocolo para avaliação do risco de viés individual dos estudos de Higgins e Green, (2011; Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool) foi aplicado. Contudo, os estudos avaliados falharam em reportar as informações necessárias para a aplicação do protocolo. Assim, o risco de viés foi considerado baixo para todos os estudos.

Metanálise

O método de DerSimonian e Laird (1986) para efeitos aleatórios foi usado para estimar a variação entre os estudos. Através deste método foi estimada a diferença padronizada das médias entre os grupos e seu intervalo de confiança de 95%. A diferença padronizada das médias (SMD, *standardized mean difference*) cria uma medida de efeito padrão que pode ser interpretada como não tendo efeito (valor de 0), efeito pequeno (entre 0 e 0.3), efeito moderado (entre 0.3 e 0.8) e grande efeito (acima de 0.8).

A heterogeneidade foi avaliada pelo teste de Cochran Q (teste de qui-quadrado para heterogeneidade) e a sua variação expressa pelo I^2 (percentagem da variação total entre os estudos que é devido a heterogeneidade e não ao acaso). Sendo a magnitude do I^2 considerada baixa, moderada e alta respectivamente para os valores de 25, 50 e 75% (Higgins et al., 2003). Todas as análises foram realizadas no software R v.3.5.0 (*R Development Core Team*).

Para as variáveis resposta avaliadas durante a gestação as análises foram realizadas para cada terço da gestação. Bem como, para cada terço da gestação e para o nascimento foram realizadas análises de subgrupos subdivididos em: ordem de parição, tipo de gestação, sexo da progênie, nível da intervenção, momento da

gestação em que a intervenção é aplicada e a sua duração para cada variável resposta.

Viés de publicação

O viés de publicação foi avaliado pela inspeção visual do gráfico de funil para a presença de distribuição assimétrica dos dados (Borenstein et al., 2009), e pelos testes de correlação de Begg (Begg e Mazumdar, 1994) e de regressão de Egger (Egger et al., 1997) para cada resultado de interesse. Quando houve indícios, o método de “trim e fill” foi usado para estimar a extensão do viés (Duval e Tweedie, 2000), indicando o número de estudos que devem ser incluídos na análise para alcançar a simetria de distribuição.

Meta-regressão

O modelo de regressão univariável de efeitos aleatórios foi realizada para explorar as possíveis fontes de heterogeneidade (Borenstein et al., 2009), sendo testadas como variáveis explicativas a ordem de parição, tipo de gestação, sexo, nível da intervenção, momento da gestação em que a intervenção é aplicada e a duração para cada uma das variáveis respostas avaliadas.

Análise de sensibilidade

Para cada variável resposta foi realizada a análise de sensibilidade para avaliar se algum estudo apresenta impacto substancial na medida de efeito (SMD). Para tal, a medida de efeito foi gerada após a retirada de um estudo e se avaliou se o SMD apresenta variação maior de $\pm 30\%$ em comparação ao SMD original com a presença de todos os estudos. Após, este estudo é reinserido e outro é removido, e um novo

SMD é gerado e comparado, e assim, sucessivamente, até que todos os estudos sejam avaliados.

RESULTADOS

O resumo descritivo dos artigos que compuseram as análises referentes ao desenvolvimento fetal e ao nascimento juntamente com as suas respectivas referências bibliográficas são apresentados nos materiais suplementares. Bem como, são apresentadas nesta seção as tabelas de subgrupos e os gráficos de funil.

A metanálise para desenvolvimento fetal foi composta por 71 artigos, dos quais 48 avaliaram os efeitos da subnutrição e 27 os efeitos da sobrenutrição. O peso fetal foi a variável mais relatada (68 estudos) ao passo que, a altura da garupa e a circunferência torácica foram reportadas em apenas quatro e dez artigos, respectivamente. Trinta e um artigos foram desenvolvidos no Reino Unido (43,7%). Dos 27 artigos que avaliaram os efeitos da sobrenutrição oito foram desenvolvidos por Wallace e colaboradores (29,6%).

Primeiro terço de gestação

O número de artigos identificados que avaliaram as variáveis de interesse durante o primeiro terço de gestação foram escassos, assim, a sumarização de seus resultados em subgrupos não pôde ser explorada. A variável circunferência torácica foi relatada em apenas um estudo de subnutrição, enquanto nenhum artigo foi identificado avaliando a circunferência abdominal ou a altura de garupa.

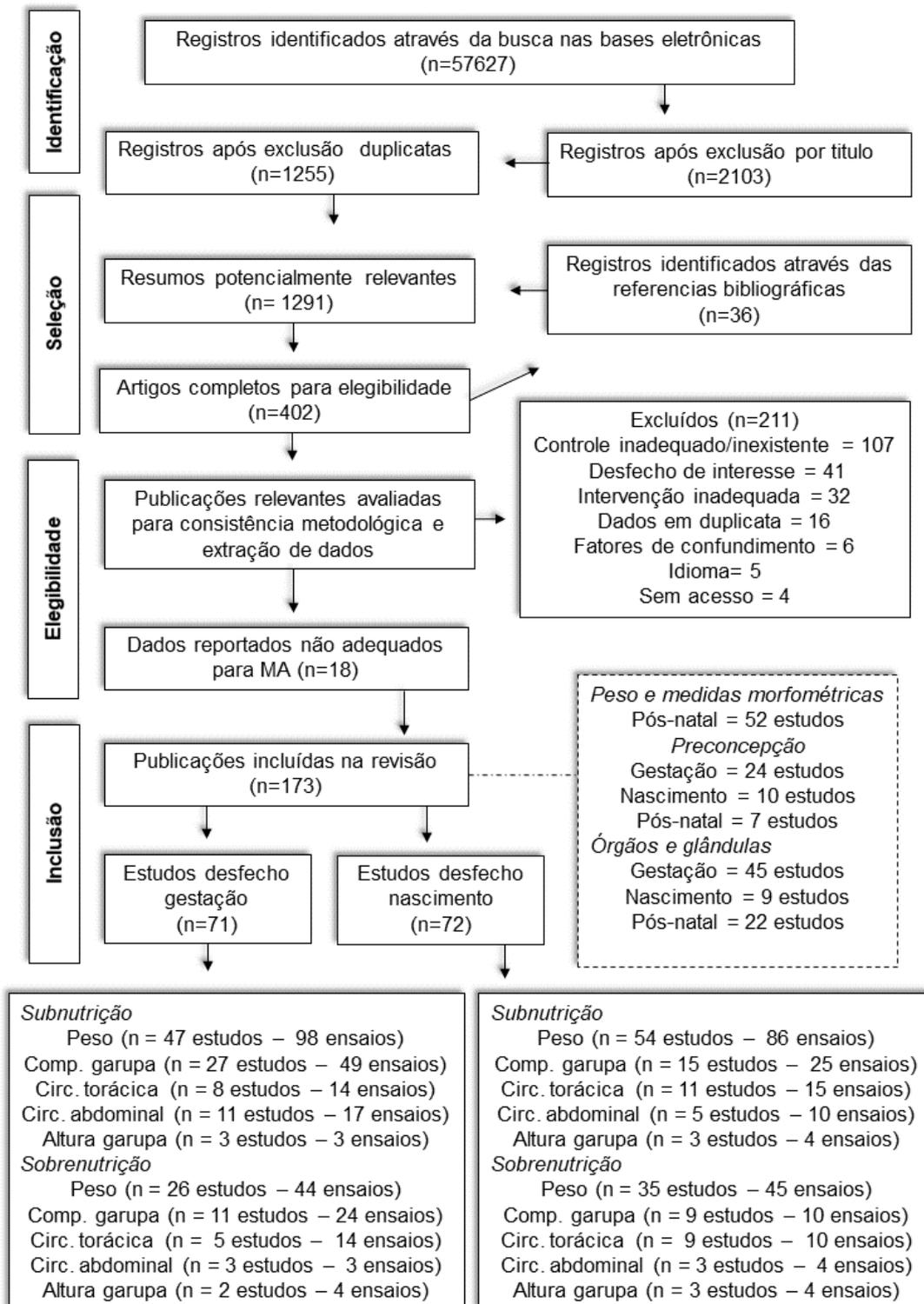


Figura 1 - Diagrama das informações através das diferentes fases da revisão sistemática com o número de artigos incluídos e excluídos em cada nível.

Adaptado a partir das diretrizes de PRISMA (Moher et al., 2009).

Tabela 1- Características descritivas das publicações incluídas na revisão sistemática e metanálise.

	Descrição	Categorias	Nº publicações	
			Gestação	Nascimento
Data	Ano de publicação do estudo	1970-1979	-	02
		1980-1989	01	-
		1990-1999	05	04
		2000-2009	40	34
		2010-2019	20	32
Continente	Local de realização do estudo	Europa	31	42
		Oceania	19	11
		América do Norte	18	14
		América do Sul	-	03
		América Central	01	01
Ordem de parição	-	Primíparas	18	20
		Múltiparas	52	51
		Misto	01	01
Sistema	Sistema de produção em que o estudo foi desenvolvido	Estabulado	65	67
		Pastejo	06	07
Gestação	Tipo de gestação	Simple	46	27
		Gemelar	12	26
		Misto	19	23
Sexo	Sexo da prole em que as intervenções foram avaliadas	Macho	05	15
		Fêmea	05	11
		Misto	68	55
Intervenção	Tipo de intervenção aplicada	Subnutrição	48	54
		Sobrenutrição	27	36
Nível (%)	Nível da intervenção aplicada em relação a demanda	40-59	25	26
		60-89	17	23
		120-149	02	12
		150-179	05	04
		200-209	11	11
		220-229	01	-
Momento da Intervenção	Momento da gestação em que a intervenção foi aplicada (terço gestacional)	Não definido	14	12
		Primeiro	22	12
		Segundo	07	02
		Terceiro	09	14
		Primeiro e Segundo	35	15
		Segundo e Terceiro	06	13
		Toda a Gestação	19	21
		Não definido	-	01
Duração (dias)	Duração da intervenção	1-29	10	02
		30-59	30	35
		60-89	23	08
		90-119	18	18
		120-149	11	12
		Não definido	-	01

O peso fetal durante o primeiro terço de gestação não sofreu influência da nutrição materna, tanto no cenário de subnutrição (SMD=-0,317; $p=0,196$; $I^2=0,00\%$; $k=5$ [K: refere-se ao número de ensaios que constituíam a análise]), quanto no de sobrenutrição (SMD=0,092; $p=0,888$; $I^2=77,1\%$; $k=2$). Já o comprimento de garupa foi aumentado nos fetos oriundos das mães sobrealimentadas (SMD=0,593; $p=0,036$; $I^2=61,1\%$; $k=3$), não havendo diferença para as subnutridas (SMD=0,177; $p=0,288$; $I^2=0,00$; $k=3$).

Subnutrição

O peso fetal avaliado durante o segundo terço de gestação foi afetado pela subnutrição materna (SMD=-0,437; $p=0,005$). Contudo, apresenta uma heterogeneidade de 57,2% que é explicada pela intensidade da intervenção, mas, em apenas 13,9% (I^2 residual = 52,8%). Para as análises de subgrupo a redução do peso fetal foi observada apenas quando a restrição ocorreu ao nível de 50% das demandas de manutenção (SMD=-0,784; $p<0,001$), ou quando a intervenção ocorreu durante o primeiro e segundo terço de gestação (SMD=-0,714; $p=0,002$). O comprimento de garupa também foi reduzido (SMD=-0,359; $p=0,020$), mas apresentando elevada heterogeneidade ($I^2=45,5\%$), explicada também pelo nível da restrição em 83,6%, o que reduz o I^2 para 11,8%. Nas análises de subgrupos, da mesma forma que o peso, a restrição ao nível de 50% das demandas apresentou um impacto substancial sobre o comprimento de garupa (SMD=-0,903; $p<0,001$), ou quando a intervenção compreendeu o primeiro e segundo terço da gestação (SMD=-0,682; $p<0,001$).

A circunferência torácica não foi influenciada (SMD=-0,250; $p=0,213$) enquanto, a circunferência abdominal foi reduzida (SMD=-0,583; $p=0,016$). Contudo, o número de ensaios que compuseram essas análises foi pequeno (7 e 5, respectivamente) e

impediu a exploração das análises de subgrupos. Porém, a heterogeneidade foi nula (0,0%) o que, de certa forma, permite maior segurança na interpretação deste resultado. Por outro lado, a medida de efeito para altura de garupa no segundo terço de gestação não pode ser gerada pois apenas um artigo foi identificado para esse período.

O peso fetal avaliado no terço final da gestação também foi reduzido pela subnutrição materna (SMD=-0,246. $p=0,001$), sendo que o momento e a duração da intervenção são os fatores que mais afetaram o resultado. Pois, não são observados efeitos quando a intervenção foi realizada no primeiro terço da gestação (SMD=0,122; $p=0,408$), passando a serem observadas reduções no peso fetal quando a intervenção ocorre no segundo terço de gestação (SMD=-0,416; $p=0,045$) e acentuando-se quando esta abrange os três terços da gestação (SMD=-0,921; $p=0,011$). Sendo assim, há um alto impacto da intervenção quando esta tem de 90 a 119 dias de duração (SMD=-0,705, $p=<0,001$). Por outro lado, o comprimento de garupa não foi afetado (SMD=-0,169; $p=0,147$). Embora a análise de subgrupos demonstre diferença entre múltíparas e primíparas ($p=<0,001$), e um alto efeito da restrição alimentar em primíparas (SMD=-1,888; $p=<0,001$), tal resultado deve ser observado com cuidado, uma vez que apenas dois artigos compuseram o subgrupo primíparas. Da mesma forma, também não há diferença para a circunferência torácica, abdominal e altura da garupa (SMD=-0,159; $p=0,401$; SMD=0,111; $p=0,433$ e SMD=-0,408; $p=0,136$, respectivamente). Entretanto, esta última tem a medida de efeito gerada por apenas dois artigos.

O peso ao nascimento foi reduzido nos cordeiros filhos de mães subnutridas durante a gestação (SMD=-0,356; $p=<0,001$). Porém esta medida de efeito apresenta uma heterogeneidade moderada ($I^2=53,5\%$) que é explicada em 43,7% pelo momento

que a restrição é imposta (R^2 residual=38,7%) e 25% pelo tempo de duração da restrição (R^2 residual=42,6%). Assim, foram observadas diferenças entre os tratamentos teste e controle apenas quando a restrição foi imposta durante o terceiro terço (SMD=-0,606; $p<0,001$), durante o segundo e terceiro terço (SMD=-1,050; $p<0,001$) ou que abrangesse os três terços da gestação (SMD=-0,666; $p<0,001$). Houve redução do peso ao nascimento quando as restrições se deram nos níveis de 50% e 60% das demandas de manutenção para a gestação (SMD=-0,291; $p=0,001$ e SMD=-0,402; $p<0,001$, respectivamente). Ademais, diferentemente dos machos (SMD=-0,412; $p=0,044$), não houve diferença para o peso ao nascimento nas fêmeas (SMD=-0,179; $p=0,154$). O comprimento de garupa foi aumentado nos filhos de mães multíparas (SMD=0,207; $p=0,018$) e em gestações simples (SMD=0,636; $p<0,001$). Bem como, tal aumento foi observado em restrições severas (50% das demandas; SMD=0,324; $p=0,010$) e de curta duração (30 – 59 dias; SMD=0,178; $p=0,038$), havendo uma tendência ($p=0,080$) quando ela ocorre durante o primeiro e segundo terço.

A circunferência torácica não foi afetada pela subnutrição materna (SMD=-0,138; $p=0,112$). A circunferência abdominal também não foi afetada, contudo apresentou uma heterogeneidade de 44,1% explicada por ~50% pelo nível da restrição, duração e ordem de parição (R^2 residual=~25%). Nas análises de subgrupos observou-se redução da circunferência abdominal em primíparas, alimentadas a 75% das demandas e que compreendia os três terços da gestação. Contudo, tais resultados são oriundos de dois artigos (SMD=-0,687; $p=0,017$). Da mesma forma, também não houve diferença para a altura de garupa (SMD=0,098; $p=0,402$)

Sobrenutrição

Nas avaliações do desenvolvimento fetal realizadas no segundo terço da gestação houve um aumento do peso fetal (SMD=0,527; $p=0,002$). Nas análises de subgrupos o aumento do peso fetal foi observado somente em múltiparas (SMD=0,629; $p=0,021$), em gestações gemelares (SMD=0,807; $p=0,019$), e quando a intervenção ocorreu durante os dois terços iniciais da gestação (SMD=0,527; $p=0,002$).

Por outro lado, não houve diferença entre os tratamentos para comprimento de garupa e circunferência torácica (SMD=0,334; $p=0,302$ e SMD=0,229; $p=0,243$, respectivamente). A medida de efeito para altura de garupa e circunferência abdominal não puderam ser geradas, pois apenas um artigo reportou a altura de garupa e nenhum artigo foi identificado mensurando circunferência abdominal durante o segundo terço de gestação.

Já no terceiro terço de gestação, o peso dos fetos foi reduzido (SMD=-0,418; $p=0,011$). Porém este efeito apresentou elevada heterogeneidade (76,9%), explicada em 73,7% pela ordem de parição (I^2 residual=46,8%), 64,1% pelo tipo de gestação (I^2 residual=53,9%) e 60,3% pelo nível da intervenção (I^2 residual=56,3%). Deste modo, a sobrenutrição materna não afetou o peso fetal nas múltiparas (SMD=0,089; $p=0,511$), mas reduziu nas primíparas (SMD=-1,534; $p<0,001$), ao passo que nas gestações simples, o peso fetal foi reduzido (SMD=-1,082; $p<0,001$) e nas gestações gemelares o peso fetal foi aumentado (SMD=0,669; $p=0,012$). Bem como, a redução do peso fetal também foi observada quando a sobrenutrição se deu ao nível de 200% acima das demandas de manutenção da gestação ou quando abrangeu os três terços da gestação (SMD=-1,502; $p<0,001$ e SMD=-0,906; $p=0,002$, respectivamente para nível e momento da intervenção).

O comprimento da garupa não foi afetado pela sobrenutrição materna (SMD=0,035; $p=0,817$), embora haja indícios nas análises de subgrupos que o comprimento de garupa seja reduzido em primíparas, na sobrealimentação ao nível de 200% das demandas durante toda a gestação (material suplementar). A circunferência torácica não foi afetada (SMD=0,190; $p=0,097$), enquanto a circunferência abdominal foi reduzida (SMD=-1,257; $p<0,001$). Porém, essas duas variáveis são oriundas de grupos distintos, enquanto o primeiro é composto por múltiparas alimentadas na sua maioria com 150% das suas exigências e o segundo é de primíparas alimentadas ao nível de 200%. Da mesma forma, a altura de garupa também não foi influenciada pela nutrição materna (SMD=0,162; $p=0,409$), porém esta análise é composta por apenas três estudos.

A sobrealimentação durante a gestação reduziu o peso do cordeiro ao nascimento (SMD=-0,282; $p=0,012$), porém este efeito apresentou elevada heterogeneidade (86,6%), explicada em 24,6% pela ordem de parição e 16,7% pelo nível da intervenção (I^2 residual=83,3% e 85,4%, respectivamente). Assim, foi observada redução do peso em primíparas (SMD=-1,224; $p <0,001$), em partos simples (SMD=-1,024; $p=0,003$), em níveis de intervenção de 200 e 225% das demandas de manutenção da gestação (SMD=-1,084; $p<0,001$; SMD=-2,888; $p<0,001$, respectivamente) e quando a intervenção teve duração superior a 120 dias (SMD=1,608; $p<0,001$).

Bem como, houve um aumento no comprimento de garupa (SMD=0,192; $p=0,033$). Porém ao contrário do peso, esse aumento foi observado apenas nas múltiparas (SMD=0,268; $p=0,008$). Para a circunferência torácica não houve efeito da sobrenutrição materna (SMD=-0,007; $p=0,959$), porém com uma heterogeneidade de moderada a alta (60,8%), que é explicada 45,6% pela ordem de parição (I^2

residual=44,3%) e 74,9% pelo tipo de gestação (I^2 residual=29,1%). Em que a circunferência torácica foi aumentada nos filhos de mães múltiparas sobrealimentadas (SMD=0,24; $p<0,001$). Por outro lado, a circunferência abdominal foi reduzida (SMD=-1,268; $p=0,001$). Porém, esse resultado foi oriundo de apenas quatro artigos e apresentou alta heterogeneidade (62,9%) explicada em 85% pelo nível da intervenção (I^2 residual=19,6%). Contudo, em função do número de estudos, não foi possível explorar a análise de subgrupos. Da mesma forma, a altura de garupa ao nascimento também não foi afetada pela subnutrição materna (SMD=0,1378; $p=0,265$), sendo esta análise composta por apenas três estudos.

Viés de publicação

A avaliação visual dos gráficos de funil (material suplementar) gerados para peso e medidas morfométricas durante o segundo e terceiro terço de gestação, de um modo geral, não sugerem a presença de viés de publicação. Porém, para comprimento de garupa fetal avaliado durante o segundo terço de gestação de ovelhas subnutridas, houve a imputação de um artigo pelo método de trim e fill, o qual praticamente não alterou a medida de efeito (SMD de -0,359 passou para -0,320). Porém, deixou de haver diferença entre os tratamentos ($p=0,020$ passou para $p=0,051$), bem como, tanto os testes de Egger ($p=0,005$) e Begg ($p=0,032$) foram significativos, sugerindo a presença de viés.

O peso fetal avaliado durante o terceiro terço de gestação de ovelhas subnutridas teve cinco estudos imputados, os quais aumentaram o SMD de -0,246 ($p=0,001$) para -0,153 ($p=0,074$), porém sem haver significância nos testes de regressão linear de Egger ($p=0,261$) e de correlação de Begg ($p=0,314$). O peso fetal durante o terceiro terço de gestação, porém de ovelhas sobrealimentadas, teve quatro

estudos imputados pelo método de trim e fill e assimetria comprovada pelos testes de Egger e Begg ($p=0,024$; $p=0,006$, respectivamente) reduzindo o SMD de $-0,418$ ($p=0,011$) para $-0,232$ ($p=0,169$). Por outro lado, o peso fetal durante o segundo terço de gestação teve dois artigos imputados, os quais apenas aumentaram a medida de efeito (SMD= $0,527$, $p=0,001$; SMD= $0,638$, $p<0,001$) sem, contudo, haver significância nos testes de Egger ($p=0,575$) e Begg ($p=0,677$).

Também houve assimetria de distribuição para o peso ao nascimento, para subnutrição e sobrenutrição, havendo a imputação de artigos ao lado direito das figuras (20 artigos foram imputados no tratamento subnutrição e 12 no tratamento sobrenutrição), sugerindo que em estudos que houve redução do peso no tratamento controle, quando comparados a sub ou sobrenutrição não tenham sido publicados. As novas medidas de efeito geradas pela imputação de artigos pelo método de trim e fill alteram a interpretação final, no qual o SMD para peso ao nascimento na subnutrição passou de $-0,356$ ($p<0,001$) para $-0,114$ ($p=0,121$) e de $-0,282$ ($p=0,012$) para $0,173$ ($p=0,156$) para sobrenutrição, sendo que, em ambos os casos os testes de Egger e Begg foram significativos ($p<0,05$).

O comprimento de garupa também teve estudos imputados (quatro estudos) para cordeiros filhos de mães sobrealimentadas, os quais aumentaram a medida de efeito de $0,192$ ($p=0,033$) para $0,352$ ($p<0,001$), contudo, tal assimetria não foi corroborada pelos testes de Egger e Begg ($p>0,05$).

Análise de sensibilidade

O comprimento de garupa fetal avaliado no segundo terço de gestação em ovelhas sobrenutridas teve o valor da medida de efeito alterada em mais de 30% pelos estudos de Blair et al. (2009) e Wallace et al. (2000, 2002), os quais aumentam o valor

de SMD de -0,008 ($p=0,774$) e reduzem de 0,110 ($p=0,422$) e 0,148 ($p=0,234$) para 0,035 (0,817) respectivamente. Já no segundo terço de gestação o comprimento de garupa foi afetado pelo estudo de Dong et al. (2008) aumentando o SMD de 0,158 ($p=0,362$) para 0,334 ($p=0,302$).

A medida de efeito para circunferência torácica fetal em ovelhas subnutridas avaliadas no terceiro e segundo terço de gestação foi aumentada em mais de 30% pelos estudos de Pillai et al. (2017) e McMullen et al. (2005), respectivamente, os quais, alteram o valor de SMD de -0,187 ($p=0,445$) e -0,136 ($p=0,529$) para -0,159 ($p=0,401$) e -0,250 ($p=0,213$) após suas respectivas inclusões. Já o estudo de Blair et al. (2011) aumentou a medida de efeito nas análises de sobrenutrição alterando de 0,003 ($p<0,001$) no segundo terço de gestação e de 0,098 ($p=0,423$) no terceiro terço para 0,190 ($p=0,097$) e 0,229 ($p=0,243$), respectivamente. Para a circunferência abdominal fetal de ovelhas subnutridas avaliadas no terceiro terço de gestação o estudo de Braddick et al. (2011), aumentou a medida de efeito de 0,065 ($p=0,659$) para 0,111 ($p=0,433$).

Para as variáveis mensuradas ao nascimento, a medida de efeito para comprimento de garupa de cordeiros filhos de ovelhas subnutridas foi aumentada pelo estudo de Whorwood et al. (2001) de 0,032 ($p=0,623$) para 0,071 ($p=0,269$). Já para os cordeiros filhos de ovelhas sobrenutridas, a medida de efeito foi aumentada pelo estudo Kenyon et al. (2009) e reduzida pelo estudo de Neville et al. (2010), alterando-as de 0,192 ($p=0,033$) para 0,069 ($p=0,476$) e 0,300 ($p<0,001$), respectivamente. A medida de efeito para circunferência abdominal de cordeiros nascidos de ovelhas submetidas à subnutrição foi reduzida pelo estudo de Muñoz et al. (2007), passando de -0,199 ($p=0,039$) para -0,138 ($p=0,112$).

Para a análise de sensibilidade para circunferência torácica, tanto em condição de sub ou sobrenutrição, praticamente todos os estudos que compuseram a análise alteraram a medida de efeito em mais de 30%, provavelmente em consequência do limitado número de estudos que as compuseram. Entretanto nenhum destes estudos alterou a significância da interpretação.

DISCUSSÃO

Poucos estudos avaliaram as variáveis respostas de interesse no primeiro terço de gestação, os quais em associação com os resultados obtidos nos demais terços, permitem inferir não haver alterações significativas no desenvolvimento fetal durante esse período. Este pode ser reflexo do baixo crescimento que ocorre durante esse período (Redmer et al., 2004; Sammim et al., 2009) ou pela sustentação mediada através da mobilização das reservas corporais das fêmeas, no caso da subnutrição, uma vez que as demandas energéticas neste período são pequenas.

Já a redução do peso avaliado durante o segundo terço de gestação para subnutrição é acompanhada da diminuição do comprimento da garupa e circunferência abdominal. Porém essas reduções são observadas em intervenções que restringem à metade do atendimento das demandas energéticas para gestação ou que ocorram durante o final do primeiro terço e durante o segundo terço. Isto demonstra que deve haver uma restrição severa para serem observadas alterações durante este período da gestação. Ademais a restrição durante o primeiro terço não afeta as variáveis analisadas demonstrando haver pouco reflexo sobre o peso e medidas morfométricas à restrição alimentar durante este período.

É durante o final do primeiro terço e início do segundo terço de gestação que ocorre o crescimento placentário (Igwebuike, 2010) com seu pico de crescimento

ocorrendo entre os dias 40 e 60 de gestação (Ehrhardt e Bell, 1995). A restrição alimentar materna durante esse período pode afetar o desenvolvimento placentário (McMullen et al., 2005; Reynolds et al., 2010) e reduzir a angiogênese (Redmer et al., 2004; Reynolds et al., 2010; Vonnahme e Lemley, 2011). Conseqüentemente, comprometendo o fluxo sanguíneo útero-placentário e o aporte de nutriente ao feto, ocasionando a redução do desenvolvimento fetal (Reynolds et al., 2006, 2010). Embora o desenvolvimento placentário ocorra no início da gestação, falhas no desenvolvimento da placenta podem refletir no desenvolvimento fetal durante o último terço de gestação e ao nascimento (Wallace et al., 2005; Vonnahme et al., 2007)

Por outro lado, apenas o peso foi reduzido no terceiro terço de gestação, sem haver diferenças para as demais medidas morfométricas. Isso indica haver apenas uma redução na sua massa, mas não no seu tamanho, o que pode ser explicado pelas alterações da composição corporal. O tecido ósseo, muscular e adiposo são oriundos do mesmo *pool* de células-tronco mesenquimais (Caplan, 2015), bem como, a dieta materna pode induzir a diferenciação das células mesenquimais em uma linhagem em detrimento de outra. Como apontado por Greenwood e Bell (2019), o desenvolvimento ósseo antecede o desenvolvimento muscular e adiposo. Bem como, tem prioridade para uso dos nutrientes disponíveis quando comparado aos tecidos moles da carcaça (Greenwood e Bell, 2019), tornando assim o crescimento ósseo relativamente menos sensível aos efeitos da restrição, e que, como sugerido por Pillai et al. (2016), alterações no desenvolvimento ósseo e mineralização devem ser observadas apenas em restrições severas. Ademais, a subnutrição materna durante a gestação reduz a deposição de tecido muscular (Posont e Yates, 2019) pela diminuição do diâmetro e número de miofibrilas musculares (Daniel et al., 2007; Ford et al., 2007) e aumenta a deposição de gordura (Posont e Yates, 2019). Logo, uma vez que a gordura apresenta

menor densidade, sua maior deposição, juntamente com o desenvolvimento ósseo, pode explicar a não alteração nas medidas morfométricas e a redução do peso.

Contudo, a intensidade da restrição não é o principal fator para a redução do peso no terceiro terço da gestação, sendo a sua redução relacionada principalmente ao momento da gestação que a intervenção ocorre e a sua duração. Devendo, portanto, ocorrer durante os dois últimos terços (segundo ou terceiro) ou ter uma duração superior a 90 dias. Ademais, o mesmo comportamento é observado para o peso ao nascimento, em que, apenas o peso foi reduzido sem haver alterações nas demais medidas morfométricas, sendo também, a redução do peso associada a restrição nos dois últimos terços ou tendo duração prolongada.

Isolar os fatores responsáveis pela redução do peso fetal e ao nascimento em decorrência da subnutrição materna durante cada um dos terços é uma tarefa dificultosa, pois, muitos são os mecanismos que contribuem e podem estar sobrepostos. Durante o final do primeiro terço da gestação e início do segundo, por exemplo, temos os eventos de placentação e angiogênese que podem ser afetados pela nutrição materna, e refletir no desenvolvimento fetal durante o terço final de gestação (Reynolds et al., 2010; Vonnahme e Lemley, 2011). Também é durante esse período que ocorre a hiperplasia muscular (Brameld e Daniel, 2008), podendo resultar em alterações no número e no tipo de fibra musculares (Sen et al., 2016), em consequência do menor aporte de nutrientes (Zhu et al., 2004).

Ademais, a restrição materna altera os níveis circulantes de glicose na ovelha, o que pode ocasionar hipoglicemia fetal (Hoffman et al., 2018) e, conseqüentemente, menores níveis do fator do crescimento semelhante a insulina do tipo 1 (IGF1) que tem seus níveis regulados pela concentração de glicose (Oliver et al., 1993). Atrelados a estes, a subnutrição materna ocasiona uma mobilização das reservas energéticas

(Russel et al., 1969), aumentando a circulação de ácidos graxos não esterificados, os quais podem desencadear um processo pró-inflamatório, tanto na mãe quanto no feto (Jones et al., 2018), podendo afetar indiretamente o desenvolvimento fetal, modulando a disponibilidade de nutrientes e oxigênio através de alterações no transporte placentário (Ingvorsen et al., 2015). Por fim, diferentes respostas podem ser originadas a partir da expressão de um ou outro gene através dos processos epigenéticos (Wallace et al., 2015; Bell e Greenwood, 2016; Caton et al., 2019; Namous et al., 2019)

As gestações gemelares são mais afetadas pela restrição alimentar que as gestações de um único cordeiro. Em condições adequadas, o peso individual de cordeiros nascidos gêmeos é menor quando comparado com cordeiros de gestações simples (Gardener et al., 2007). Em gestações gemelares, o número de placentônios por feto é reduzido e, conseqüentemente, a capacidade de transferência de nutrientes (Van der Linden et al., 2013) fazendo com que haja uma espécie de competição por nutrientes, o que exacerba os efeitos em cenários de subnutrição. Tanto a subnutrição materna quanto a gestação gemelar estão associadas com a diminuição no fornecimento de oxigênio o para feto (Sales et al., 2018), podendo desenvolver um estado de estresse oxidativo na unidade feto-placenta (Sales et al., 2018) afetando negativamente o desenvolvimento tanto embrionário quanto fetal (Parraguez et al., 2011; Gür et al., 2011). Isto demonstra a importância da avaliação gestacional e identificação das fêmeas que estão tendo gestações gemelares para poder atender as suas demandas energéticas e evitar possíveis efeitos sobre o desenvolvimento fetal.

Os machos são mais afetados pela restrição alimentar materna que as fêmeas. Naturalmente machos são mais pesados do que as fêmeas (Gardener et al., 2007), e

o músculo esquelético representa cerca de 40 a 50% da massa corporal (Zurlo et al., 1990) e é um dos principais locais de utilização de glicose, ácidos graxos (Rooyackers e Nair, 1997) e oxigênio (Zurlo et al., 1990), o que os torna mais susceptíveis a restrições alimentares. Ithurrald et al. (2019) demonstraram que ovelhas subnutridas gestando fetos do sexo masculino demonstraram uma menor depleção do peso corporal quando comparada com as ovelhas gestando fetos fêmeas. Tal resultado pode ser, em parte, explicado pelo que é apontado como um mecanismo evolucionário, desencadeado em condições de restrição alimentar, que assegura o desenvolvimento fetal das fêmeas por necessitarem menos energia e representarem maior sucesso reprodutivo (Trivers e Willard, 1973; Hewison e Gaillard, 1999). Sugerindo que ovelhas gestando fetos que demandam mais energia (machos) podem reduzir a mobilização de energia para o desenvolvimento da sua prole, preservando sua própria condição, tornando assim os machos mais susceptíveis à restrição alimentar (Ithurrald et al., 2019).

Para os efeitos da sobrenutrição durante o segundo terço da gestação, houve aumento do peso fetal, porém apenas em fêmeas múltiparas e em gestações gemelares. Nas primíparas essa ausência da diferença no peso entre os tratamentos pode ser consequência de que as fêmeas ainda encontram-se em processo de crescimento (National Research Council, 2007), tendo, provavelmente um direcionamento da energia excedente para o crescimento e deposição de tecido adiposo em detrimento ao desenvolvimento feto-placentário (Wallace et al., 1999; Redmer et al., 2012).

Para as gestações gemelares, como supracitado, há a competição entre estes por nutrientes em consequência da menor relação de placentônios por feto. Assim, em um cenário de sobrealimentação, o excedente de nutrientes pode ter facilitado a

captação de nutrientes e favorecido o crescimento durante o segundo e terceiro terço de gestação. Porém, tal evento deve ocorrer até o crescimento ser limitado pela restrição física imposta pela placenta (Wilson et al., 1998; Allen et al., 2002), já que não são mais observadas diferenças ao nascimento.

No terceiro terço de gestação primíparas e múltiparas apresentam resultados distintos para peso fetal. Nas múltiparas não há diferenças entre tratamentos, indicando o cessamento do crescimento fetal, podendo este estar associado à limitação física imposta pela placenta, o que impediria um crescimento fetal exacerbado. Por outro lado, nas primíparas, há a redução do peso. Porém, aqui devemos ter a percepção de que os ensaios que compuseram esse subgrupo foram compostos principalmente por estudos que a intervenção perdurou durante toda a gestação, em gestações simples e ao nível de 200% das exigências. Assim, torna-se difícil a distinção se o efeito é consequência da ordem de parição ou do nível da intervenção associado ao tempo de exposição, uma vez que, esse cenário não foi relatado em múltiparas.

Da mesma forma que a subnutrição, a sobrenutrição desenvolve um ambiente pró-inflamatório tanto na mãe quanto no feto, porém por mecanismos distintos (Jones et al., 2018). Um elevado acúmulo de gordura durante um período prologando de sobrenutrição pode desencadear um processo inflamatório pela aumento da produção do fator de necrose tumoral que é um antagonista do receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo, inibindo a diferenciação de adipócitos e resultando em sua hipertrofia em vez de hiperplasia (Guilherme et al., 2008). Conseqüentemente, promove-se inflamação local e sistêmica através de hipóxia e necrose local pela produção de adipocinas que induzem uma inflamação sistêmica (Guilherme et al.,

2008), a qual, pode afetar indiretamente a disponibilidade de nutrientes para o feto através da alteração no transporte placentário (Ingvorsen et al., 2015).

Além disso, a sobrealimentação materna de ovelhas jovens está associada à redução do desenvolvimento placentário e do fluxo sanguíneo uterino e umbilical (Wallace et al., 2002), impactando diretamente a captação de glicose, oxigênio e aminoácidos, ocasionando uma diminuição do crescimento fetal no terço final da gestação (Wallace et al. 2002, 2003). Bem como, a sobrenutrição de primíparas ocasiona partos prematuros de cordeiros com baixo peso ao nascimento (Wallace et al., 2012; Wallace et al., 2018).

Para os efeitos da sobrenutrição sobre os desfechos avaliados ao nascimento, há uma elevada heterogeneidade que não é explicada por nenhuma das variáveis testadas, o que torna necessária parcimônia na sua interpretação e extrapolação. Isto demonstra que os efeitos da sobrenutrição são menos pragmáticos do que os observados na subnutrição. Da mesma forma que no terceiro terço de gestação, há a redução do peso ao nascimento, porém, em primíparas, de gestação simples e alimentadas a 200% das suas exigências ao longo de toda a gestação. Nas múltiparas há um aumento do comprimento de garupa e na circunferência torácica, o que sugere um aumento no tamanho sem alterar o peso, sugerindo, como na subnutrição, há uma alteração na composição corporal em que a disponibilidade de nutrientes favoreça o desenvolvimento ósseo e o acúmulo de gordura.

Para as avaliações de viés de publicação e análise de sensibilidade, embora alguns indícios tenham sido identificados, esses não apresentam impactos substanciais nas interpretações finais dos resultados. Quanto ao viés, estão bem documentados na literatura os efeitos da nutrição materna sobre o desenvolvimento fetal, e que este apresenta respostas dependentes de múltiplos fatores.

Demonstrando que os efeitos observados são mais consequência da resposta da intervenção do que um possível viés de publicação. Da mesma forma, para a análise de sensibilidade a alteração da medida de efeito em mais de 30% por um único estudo ocorreu, principalmente, nas análises que apresentavam menor número de estudos identificados, os quais alteram apenas a magnitude, mas não a interpretação final.

CONCLUSÃO

A nutrição materna durante a gestação apresenta efeitos sobre o desenvolvimento fetal, porém associado à redução do peso e não ao tamanho do animal. Isto sugere haver uma alteração na deposição tecidual. Ademais, os efeitos da subnutrição materna apresentam-se de forma mais homogênea e consistentes enquanto que os efeitos da sobrenutrição são heterogêneos.

AGRADECIMENTO

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior / CAPES, Brasil

REFERENCIAS

Allen, W. R., S Wilsher, C. Turnbull, F. Stewart. J. Ousey, P. D. Rossdale, and A. L. Fowden. 2002. Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. I. Development in utero. *Reproduction*. **123**:445-453. doi: 10.1530/rep.0.1230445.

- Begg, C. B., and M. Mazumdar. 1994. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. **50**:1088-101. doi: 10.2307/2533446.
- Bell, A. W., and P. L. Greenwood. 2016. Prenatal origins of postnatal variation in growth, development and productivity of ruminants. *Anim. Prod. Sci.* **56**:1217-1232. doi: /10.1071/AN15408.
- Borenstein, M., L. V. Hedges, J. P. T. Higgins, H. R. Rothstein. 2009. Introduction to meta-analysis. John Wiley & Sons, Ltda., The Atrium, United Kingdom.
- Brameld, J. M., and Daniel, Z. C. T. R. 2008. In útero effects on livestock muscle development and body composition. *Aust. J. Exp. Agric.* **48**:921-929. doi:10.1071/EA08017
- Caplan, A. I. 2015. Adult mesenchymal stem cells: when, where, and how. *Stem. Cells Int.* **2015**:1-6. doi:10.1155/2015/628767.
- Caton, J. S., M. S. Crouse, L. P. Reynolds, T. L. Neville, C. R. Dahlen, A. K. Ward, and K. C. Swanson. 2019. **3**:976-990. doi: 10.1093/tas/txy127.
- Daniel Z. C. T. R., J. M. Brameld, J. Craigon, N. D. Scollan, and P. J. Buttery. 2007. Effect of maternal dietary restriction during pregnancy on lamb carcass characteristics and muscle fiber composition. *J. Anim. Sci.* **85**:1565–76. doi:10.2527/jas.2006-743
- DerSimonian, R.; and N. Laird. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials.* **7**:177-188. doi: 10.1016/0197-2456(86)90046-2.
- Duval, S.; and R. Tweedie. 2000. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. **56**:455-463. doi: 10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x.

- Egger, M., G. D. Smith, M. Schneider, and C. Minder. 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br. Med. J.* **315**:629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629.
- Ehrhardt, R. A., A. W. Bell. 1995. Growth and metabolism of the ovine placenta during mid-gestation. *Placenta.* **16**:727-741. doi:10.1016/0143-4004(95)90016-0.
- Ford, S. P., B. W. Hess, M. M. Schwoppe, M. J. Nijland, J. S. Gilbert, K. A. Vonnahme, W. J. Means, H. Han, and P. W. Nathanielsz. 2007. Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. *J. Anim. Sci.* **85**:1285-1294. doi: 10.2527/jas.2005-624
- Ford, S. P.; and N. M. Long. 2012. Evidence for similar changes in offspring phenotype following either maternal undernutrition or overnutrition: potential impact on fetal epigenetic mechanisms. *Reprod. Fertil. Dev.* **24**:105-111. doi: 10.1071/RD11911.
- Gardner, D. S., P. J. Buttery, Z. Daniel, and M. E. Symonds. 2007. Factors affecting birth weight in sheep:maternal environment. *Reproduction.* **133**:297-307. doi:10.1530/REP-06-0042.
- Gluckman, P. D.; M. A. Hanson, and H. G. Spencer. 2005. Predictive adaptive response and human evolution. *Trends Ecol. Evol.* **20**:527-533. doi:10.1016/j.tree.2005.08.001.
- Greenwood, P. L., and A. W. Bell. 2019. Developmental programming and growth of livestock tissues for meat production. *Vet. Clin. Food. Anim.* **35**:303-319. doi:10.1016/j.cvfa.2019.02.008.
- Guilherme, A., J. P. Virbasius, V. Puri, and P. Czech. 2008. Adipocytes dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **9**:367-377. doi:10.1038/nrm2391.

- Gür, S., G. Türk, E. Demirei, A. Yüce, M. Sönmez, S. Özer, and E. H. Akus. 2011. Effects of pregnancy and foetal number on diameter of corpus luteum, maternal progesterone concentration and oxidant/antioxidante balance in ewes. *Reprod. Dom. Anim.* **46**:289-295. doi:10.1111/j.1439-0531.2010.01660.x.
- Hales, N.C.; and D. J. P. Barker. 2001. The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *Br. Med. Bull.* **60**:5-20. doi: 10.1093/bmb/60.1.5.
- Hewison, A. J. M., and J. M. Gaillard. 1999. Successful sons or advantaged daughters? The trivers–willard model and sex-biased maternal investment in ungulates. *Trends Ecol. Evol.* **14**:229-234. doi:10.1016/s0169-5347(99)01592-x.
- Higgins, J.P., S. G. Thompson, J. J. Deeks, and D. G. Altman. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br. Med. J.* **327**:557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557.
- Higgins, J. P. T.; and S. GREEN. *Cochrane handbook for systematic review of interventions version 5.0.2 (Updated September 2014)*. The Cochrane Collobaration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Hoffman, F., E. Boretto, S. Vitale, V. Gonzalez, G. Vidal, M. F. Pardo, M. F. Flores, F. Garcia, G. Bagnis, O. C. M. Queiroz, and M. B. Rabaglino. 2018. Maternal nutritional restriction during late gestation impairs development of the reproductive organs in both male and female lambs. *Theriogenology* **108**:331-338. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.12.023.
- Igwebuike, U. M. 2010. Impact of maternal nutrition on ovine foetoplacental development: A review of the role of insulin-like growth factors. *Anim. Reprod. Sci.* **121**:189-196. doi:10.1016/j.anireprosci.2010.04.007

- Ingvorsen, C., S. Brix, S. E. Ozanne, and L. I. Hellgren. 2015. The effect of maternal inflammation on foetal programming of metabolic disease. *Acta Physiol.* **214**:440-449. doi:10.1111/apha.12533.
- Ithurralde, J., R. Pérez-Clariget, F. Corrales, D. Fila, Á. López-Pérez, M. de Jesús Marichal, A. Saadoun, and A. Bielli. 2019. Sex-dependent effects of maternal undernutrition on growth performance, carcass characteristics and meat quality of lambs. *Livest. Sci.* **221**:105-114. doi:10.1016/j.livsci.2019.01.024.
- Jones, A. K., M. L. Hoffman, S. M. Pillai, K. K. McFadden, K. E. Govoni, S. A. Zinn, and S. A. Reed. Gestational restricted- and over-feeding promote maternal and offspring inflammatory responses that are distinct and dependent on diet in sheep. *Biol. Reprod.* 2018. **98**:184-196. doi:10.1093/biolre/iox174
- Kenyon, P. R.; and H. T. Blair. 2014. Foetal programming in sheep: effects on production. *Small Rumin. Res.* **118**:16-30. doi:10.1016/j.smallrumres.2013.12.021.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. and PRISMA Group, 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Plos Med.* **6**. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Namous, H., F. Penagaricano, M. Del Corvo, E. Capra, D. L. Thomas, A. Stella, J. L. Williams, P. A. Marsan, and H. Khatib. 2018. Integrative analysis of methylomic and transcriptomic data in fetal sheep muscle tissues in response to maternal diet during pregnancy. *Bmc Genomics.* **19**:123-137. doi: 10.1186/s12864-018-4509-0
- National Research Council 2007. Nutrient requirements of small ruminants: sheep, goats, cervids, and new world camelids. Natl Acad. Press, Washington, DC, USA
- Oldham, C. M., A.N. Thompson, M. B. Ferguson, D. J. Gordon, G. A. Kearney, and B. L. Paganoni. 2011. The birthweight and survival of Merino lambs can be predicted

- from the profile of liveweight change of their mothers during pregnancy. *Anim. Prod. Sci.* **51**:776-783. doi: 10.1071/AN10155.
- Oliver, M. H., J. E. Harding, B. H. Breier, P. C Evans, and P. D. Gluckman. Glucose but not a mixed amino acid infusion regulates plasma insulin-like growth factor-I concentrations in fetal sheep. *Pediatr Res.* **34**:62-65. doi:10.1203/00006450-199307000-00015.
- Parraguez, V. H., M. Atlagich, O. Araneda, C. García, A. Muñoz, M. De los Reyes, and B. Urquieta. 2011. Effects of antioxidant vitamins on newborn and placental traits in gestations at high altitude: comparative study in high and low altitude native sheep. *Reprod. Fertil. Dev.* **23**:285-296. doi:10.1071/RD10016.
- Perry, V. E. A., K. J. Copping, G. Miguel-Pacheco, J. Hernandez-Medrano. 2019. The effects of developmental programming upon neonatal mortality. *Vet. Clin. Food Anim.* **35**:289-302. doi: 10.1016/j.cvfa.2019.02.002.
- Pillai, S. M., N. H. Sereda, M. L. Hoffman, E. V. Valley, T. D. Crenshaw, Y. K. Park, J. Y. Lee, S. A. Zinn, and K. E. Govoni. 2016. Effects of poor maternal nutrition during gestation on bone development and mesenchymal stem cell activity in offspring. *PLoS ONE.* **11**:1-16. doi:10.1371/journal.pone.0168382.
- Posont, R. J., and D. T. Yates. 2019. Postnatal nutrient repartitioning due to adaptive developmental programming. *Vet. Clin. Food. Anim.* **35**:277-288. doi:10.1016/j.cvfa.2019.02.001.
- Redmer, D. A., J. M. Wallace, and L. P. Reynolds. 2004. Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. *Domest. Ani. Endocrinol.* **27**:199-217. doi:10.1016/j.domaniend.2004.06.006
- Redmer, D. A., J. S. Milne, R. P. Aitken, M. L. Johnson, P. P. Borowicz, L. P. Reynolds, J. S. Caton, and J. M. Wallace. 2012. Decreasing maternal nutrient intake during

- the final third of pregnancy in previously overnourished adolescent sheep: effects on maternal nutrient partitioning and feto-placental development. *Placenta*. **33**:114-121. doi:10.1016/j.placenta.2011.11.023.
- Reynolds, L. P., J. S. Caton, D. A. Redmer, A. T. Grazul-Bilska, K. A. Vonnahme, P. P. Borowicz, J. S. Luther, J. M. Wallace, G. Wu, and T. E. Spencer. 2006. Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. *J. Physiol.* **572**:51-58. doi:10.1113/jphysiol.2005.104430.
- Reynolds, L. P., P. P. Borowicz, J. S. Caton, K. A. Vonnahme, J. S. Luther, D. S. Buchanan, S. A. Hafez, A. T. Grazul-Bilska, and D. A. Redmer. 2010. Uteroplacental vascular development and placental function: An update. *Int. J. Dev. Biol.* **54**:355–366. doi:10.1387/ijdb.082799lr.
- Reynolds, L. P., P. P. Borowicz, J. S. Caton, M. S. Crouse, C. R. Dahlen, and A. K. Ward. 2019. Developmental programming of fetal growth and development. *Vet. Clin. Food. Anim.* **35**:229-247. doi:10.1016/j.cvfa.2019.02.006.
- Rooyackers, O. E., and S. Nair. 1997. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism, *Annu. Ver. Nutr.* **17**:457-485. doi:10.1146/annurev.nutr.17.1.457
- Russel, A. J. F., J. M. Doney, and R. G. Gunn. 1969. Subjective assessment of body fat in live sheep. *J. Agric. Sci.* **72**:451-454. doi:10.1017/S0021859600024874.
- Sammin, D., B. Markey, H. Bassett, D. Buxton. 2009. The ovine placenta and placentitis. *Vet. Microbiol.* **135**:90-97. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.09.054.
- Sales, F., O. A. Peralta, E. Narbona, S. McCoard, M. De Los Reyes, A. Gonzalez-Bulnes, and V. H. Parraguez. 2018. Hypoxia and Oxidative Stress Are Associated with Reduced Fetal Growth in Twin and Undernourished Sheep Pregnancies. *Animals*. **8**. doi:10.3390/ani811021.

- Sen, U., E. Sirin, U. Ensoy, Y. Aksoy, Z. Ulutas and M. Kuran. 2016. The effect of maternal nutrition level during mid-gestation on postnatal muscle fibre composition and meat quality in lambs. *Anim. Prod. Sci.* **56**:834-843. doi:10.1071/AN14663.
- Swanson, T. J., C. J. Hammer, J. S. Luther, D. B. Carlson, J. B. Taylor, D. A. Redmer, T. L. Neville, J. J. Reed, L. P. Reynolds, J. S. Caton, and K. A. Vonnahme. 2008. Effects of gestational plane of nutrition and selenium supplementation on mammary development and colostrum quality in pregnant ewe lambs. *J. Anim. Sci.* **86**:2415-2423. doi:10.2527/jas.2008-0996.
- Trivers, R. L., D. E. Willard. 1973. Natural selection of parental ability to vary the sex ratio of offspring. *Science.* **179**:90-92. doi:10.1126/science.179.4068.90.
- Van der Linden, D. S., Q. Sciascia, F. Sales, and S. A. McCoard. 2013. Placental nutrient transport is affected by pregnancy rank in sheep. *J. Anim. Sci.* **91**:644-653. doi: 10.2527/jas.2012-5629.
- Vonnahme, K. A., M. J. Zhu, P. P. Borowicz, T. W. Geary, B. W. Hess, L. P. Reynolds, J. S. Caton, W. J. Means, S. P. Ford. 2007. Effect of early gestational undernutrition on angiogenic factor expression and vascularity in the bovine placentome. *J. Anim. Sci.* **85**:2464-2472. doi:10.2527/jas.2006-805
- Vonnahme, K. A., and C. O. Lemley. 2011. Programming the offspring through altered uteroplacental hemodynamics: How maternal environment impacts uterine and umbilical blood flow in cattle, sheep and pigs. *Reprod. Fertil. Dev.* **241**:97–104. doi: 10.1071/RD11910.
- Wallace, J. M., R. P. Aitken, and M. A. Cheyne. 1996. Nutrient partitioning and fetal growth in rapidly growing adolescent ewes. *J. Reprod. Fertil.* **107**:183-190. doi:10.1530/jrf.0.1070183.

- Wallace, J. M., D. A. Bourke, R. P. Aitken, N. Leitch, and W. W. Hay Jr. 2002. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. **282**:R1027-R1036. doi: 10.1152/ajpregu.00465.2001.
- Wallace, J. M., R. P. Aitken, J. S. Milne, and W. W. Hay Jr. 2004. Nutritionally mediated placental growth restriction in the growing adolescent: consequences for the fetus. Biol. Reprod. **71**:1055-1062. doi:10.1095/biolreprod.104.030965.
- Wallace, J. M., J. S. Milne, C. L. Adam, and R. P. Aitken. 2012. Adverse metabolic phenotype in low-birth-weight lambs and its modification by postnatal nutrition. Br. J. Nutr. **107**:510-522. doi: 10.1017/S0007114511003175.
- Wallace, J. M., J. S. Milne, and R. P. Aitken. 2005. The effect of overnourishing singleton-bearing adult ewes on nutrient partitioning to the gravid uterus. Br. J. Nutr. **94**:533-539. doi: 10.1079/BJN20041398.
- Wallace, J. M., J. S. Milne, R. P. Aitken, D. A. Redmer, L. P. Reynolds, J. S. Luther, G. W. Horgan, and C. L. Adam. 2015. Undernutrition and stage of gestation influence fetal adipose tissue gene expression. J. Mol. Endocrinol. **54**:263-275. doi:10.1530/jme-15-0048.
- Wallace, J. M., J. S. Milne, R. P. Aitken, G. W. Horgan, and C. L. Adam. 2018. Ovine prenatal growth restriction impacts glucose metabolism and body composition throughout life in both sexes. Reproduction. **156**:103-119. doi: 10.1530/rep-18-0048.
- Wilson, M. E., J. Nina, C. R. Youngs, and S. P. Ford. 1998. Development of meishan and yorkshire littermate conceptuses in either a meishan or yorkshire uterine environment to day 90 of gestation and to term. Biol. Reprod. **58**:905-910. doi:10.1095/biolreprod58.4.905.

- Zhu, M. J., S. P. Ford, P. W. Nathanielsz, and M. Du. 2004. Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. *Biol. Reprod.* **71**:1968-1973. doi:10.1095/biolreprod.104.034561.
- Zurlo, F., K. Larson, C. Bogardus, and E. Ravussin. 1990. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J. Clin. Invest.* **86**:1423-1427. doi:10.1172/JCI114857.

CAPÍTULO III¹

¹Elaborado conforme as normas da Journal of Animal Science (Apêndice 1).

Programação Fetal em Ovinos: Efeitos no Crescimento Pós-Natal

E. D. Sartori^a, J. O. J. Barcellos^{a*}

^a Departamento de Zootecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av. Bento Gonçalves nº 7712, 91540-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor correspondente: Departamento de Zootecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av. Bento Gonçalves nº 7712, 91540-000, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: +55 51 3308 6042. E-mail: julio.barcellos@ufrgs.br

RESUMO: A presente revisão sistemática e metanálise objetivou sumarizar os efeitos da nutrição materna durante a gestação sobre o peso e medidas morfométricas de cordeiros durante o período pós-natal. Após a realização das etapas de busca e seleção, foram identificados 52 estudos que avaliavam os efeitos da subnutrição e/ou sobrenutrição materna durante a gestação sobre as variáveis de interesse. A medida meta-analítica (SMD = diferença padronizada entre médias) foi estimada para cada indicador separadamente com a média do grupo controle e do tratado (subnutrição ou sobrenutrição) através do método de DerSimonian e Laird para efeitos aleatórios. Observou-se que o peso durante o período pós-natal é afetado pela subnutrição materna (SMD=-0,268; $p<0,001$), sendo este reduzido quando a restrição foi imposta apenas durante o último terço de gestação, durante o primeiro e segundo terço, ou no segundo e terceiro terço (SMD=-0,509; $p=0,009$; SMD=-0,179; $p<0,001$; respectivamente). Contudo, não foram observadas alterações nas medidas morfométricas. Por outro lado, a sobrenutrição materna durante a gestação não alterou o peso do cordeiro durante o período pós-natal (SMD=0,030; $p=0,690$). Contudo, apresentando uma elevada heterogeneidade (80,3%). Assim, a subnutrição materna durante a gestação produz cordeiros mais leves ao nascimento e que persiste até os 120-180 dias de idade, porém sem alterações nas medidas morfométricas, o que sugere a alteração da deposição de tecidos ao invés da redução do tamanho. Por outra lado, embora não haja diferenças nas respostas para sobrenutrição o seu efeito no peso deve ser interpretado com cautela pois, apresentou elevada heterogeneidade.

PALAVRAS-CHAVE: nutrição materna; crescimento, revisão sistemática, metanálise, programação de desenvolvimento

INTRODUÇÃO

Na exploração zootécnica, o desempenho produtivo de um animal é o resultado do somatório do seu potencial genético e da interação deste com o meio ambiente. O potencial produtivo começa a ser delimitado ainda durante a gestação, não apenas pela definição da carga genética oriunda da combinação dos gametas parentais, mas também pelos reflexos que o ambiente intrauterino experimentados pelo feto durante a gestação podem acarretar sobre o seu desenvolvimento, tanto durante o período fetal quanto durante o período pós-natal (Reed et al., 2014; Reynolds et al., 2019).

A nutrição materna durante a gestação, tanto abaixo quanto acima das exigências, tem potencial para alterar o potencial produtivo mediante alterações da expressão génica fetal através do controle epigenético (Bell e Greenwod 2016), podendo, portanto, alterar a resposta produtiva animal (Redmer et al., 2004; Reed et al., 2014). Estas respostas são apontadas por serem adaptativas preditivas, programando o organismo fetal para ao ambiente pós-natal (Gluckman et al., 2005). Assim, se a programação fetal ocorrer em situação de restrição alimentar, essas modificações potencialmente levarão a indução da hiperfagia, menor investimento em massa muscular e tendência para o acúmulo de tecido adiposo (Ford e Long, 2012). Resultando, dentro do sistema produtivo, em cordeiros mais leves ao nascimento, à desmama e ao abate, bem como, na redução do rendimento de cortes (Piaggio et al., 2018), associada a maior deposição de gordura pélvica e renal (Ford et al., 2007).

Contudo, há uma grande gama de fatores que contribuem e direcionam a programação fetal, produzindo assim distintos resultados para uma mesma variável (Kenyon e Blair, 2014). Assim, a presente revisão sistemática e metanálise buscou sumarizar os efeitos da nutrição materna durante a gestação sobre o peso e medidas morfométricas de cordeiros durante o período pós-natal.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é parte de uma revisão sistemática que foi desenvolvida para identificar estudos que avaliassem a manipulação nutricional de ovelhas acima e/ou abaixo dos requisitos teóricos para a gestação que avaliam (I) peso e medidas morfométricas na gestação e ao nascimento, (II) peso e medidas morfométricas no período pós-natal, (III) peso de órgão e glândulas do concepto na gestação e do neonato ao nascimento e no período pós-natal e (IV) peso e medidas morfométricas durante a gestação, nascimento e no período pós-natal com a intervenção ocorrendo na preconcepção. Sendo apresentados neste estudo os resultados referentes ao item II.

Protocolo de busca, estratégia de busca e seleção dos artigos

O protocolo de revisão sistemática foi desenvolvido em consonância com o guia publicado por Higgs e Green, (2011). A estratégia de busca foi definida baseada em população, intervenção, comparador e resultado. A população de estudo foi ovelhas e borregas prenhes. A intervenção foi a alimentação com níveis nutricionais acima ou abaixo do atendimento das exigências. O comparador foi de ovelhas com os requerimentos de energia para manutenção e desenvolvimento fetal atendidos para todas as fases da gestação. E como resposta o peso e medidas morfométricas mensurados após o nascimento.

As buscas foram realizadas nas bases eletrônicas: Web of Science; Scopus, PubMed e CAB Direct. Em 10 de janeiro de 2018 e atualizada em 23 de agosto de 2019. Os termos da busca e algoritmos foram sumarizados para população, intervenção e resultados ((sheep OR ewe* OR lamb* OR Ovine) AND (nutrition OR

undernutrition OR overnutrition OR “maternal nutrition” OR flushing OR periconceptional) AND (“intrauterine growth” OR “foetal growth restriction” OR “intrauterine growth retardation” OR “foetal programming” OR “foetal development” OR “foetal growth”).

Todas as referências foram exportadas para software EndNote Web® (*Clarivate Analytics*) para organização e remoção das duplicadas. A primeira etapa de seleção se deu pela leitura do título. A segunda pela leitura dos resumos e estes, foram considerados relevantes, quando (1) tratava-se de um estudo primário que (2) avaliava os efeitos da nutrição materna sobre o desenvolvimento fetal ou pós-natal e que (3) avaliava pela menos um dos resultados de interesse. Cada resumo foi lido de forma independente por dois revisores, e quando a resposta para uma ou mais destas questões foi “não”, a referência foi excluída. Qualquer conflito entre respostas foi resolvido por acordo. Uma busca manual nas referências dos artigos selecionadas foi realizada para identificar possíveis estudos que não tenham sido indentificados na busca primária.

Avaliação metodológica e extração dos dados

A avaliação metodológica se deu através da leitura do artigo na íntegra e foi baseada em termos de idioma (inglês, espanhol e português), existência de um grupo controle apropriado e do fornecimento das informações necessárias para a condução da metanálise. Os dados foram extraídos e organizados em planilha eletrônica de Excel® (*Microsoft Corporation, Redmond, USA*), estratificados em informações relacionadas ao manuscrito (autores, ano de publicação, idioma, revista e local de condução do experimento) e as relacionados ao experimento (população, intervenção e resultados). Para cada variável resposta foi extraído o número de animais, a média

e o desvio padrão ou qualquer outra medida de dispersão disponível para cada grupo. Quando alguma destas informações não foi reportada ou os resultados foram expressos apenas de forma gráfica foi contatado o autor solicitando-as e, na ausência de resposta a referência foi excluída. Assim, para cada variável resposta foram criados dois bancos de dados, um referente à subnutrição e outro à sobrenutrição.

Metanálise

O método de DerSimonian e Laird (1986) para efeitos aleatórios foi usado para estimar a variação entre os estudos. Através deste método foi estimada a diferença padronizada das médias entre os grupos e seu intervalo de confiança de 95%. A diferença padronizada das médias (SMD, *standardized mean difference*) cria uma medida de efeito padrão que pode ser interpretada como não tendo efeito (valor de 0), efeito pequeno (entre 0 e 0.3), efeito moderado (entre 0.3 e 0.8) e grande efeito (acima de 0.8). A heterogeneidade foi avaliada pelo teste de Cochran Q e a sua percentagem de variação apresentada pelo I^2 (Higgins et al., 2003). Todas as análises foram realizadas no software R v.3.5.0 (R Development Core Team).

Análises de subgrupos para cada variável resposta foram realizadas para ordem de parição, tipo de gestação, sexo da progênie, nível da intervenção, período da gestação em que a intervenção foi realizada, duração da intervenção e momento de avaliação no período pós-natal.

Viés de publicação

O viés de publicação foi avaliado pela inspeção visual do gráfico de funil para a presença de distribuição assimétrica dos dados (Borenstein et al., 2009), e pelos testes de correlação de Begg (Begg e Mazumdar, 1994) e de regressão de Egger

(Egger et al., 1997) para cada resultado de interesse. Quando houve indícios método de “trim e fill” foi usado para estimar a extensão do viés (Duval e Tweedie, 2000).

Meta-regressão

O modelo de regressão univariável de efeitos aleatórios foi utilizado para explorar as possíveis fontes de heterogeneidade (Borenstein et al., 2009), sendo testadas as variáveis ordem de parição, tipo de gestação, sexo, nível da intervenção, momento da gestação que a intervenção é aplicada, duração da intervenção e momento da coleta no período pós-natal.

Análise de sensibilidade

Para cada variável resposta foi realizada a análise de sensibilidade para avaliar se algum estudo apresenta impacto substancial na medida de efeito (SMD). Para tal, a medida de efeito foi gerada após a retirada de um estudo e se avaliou se o SMD apresenta variação maior de $\pm 30\%$ em comparação ao SMD original com a presença de todos os estudos. Após, este estudo é reinserido e outro é removido, e um novo SMD é gerado e comparado, e assim, sucessivamente, até que todos os estudos sejam avaliados.

Avaliação do risco de viés

O protocolo para avaliação do risco de viés individual dos estudos de Higgins e Green, (2011; Cochrane Collaboration Risk of Bias Toll) foi aplicado. Contudo, os estudos avaliados falharam em reportar as informações necessárias para a aplicação do protocolo. Assim, o risco de viés foi considerado baixo para todos os estudos.

RESULTADOS

O resumo descritivo dos artigos que compuseram as análises juntamente com as suas respectivas referencias bibliografias são apresentados nos materiais suplementares. Também são apresentadas nesta seção as tabelas de subgrupos e os gráficos de funil para cada variável resposta. A metanálise para os efeitos da nutrição materna durante a gestação sobre o desenvolvimento da progênie durante o período pós-natal foi composta por 52 artigos, dos quais, 44 artigos avaliaram os efeitos da subnutrição e 22 artigos os efeitos da sobrenutrição. A grande maioria dos estudos (81,4%) foi realizado em ovelhas multíparas e 34,6% dos artigos (18 artigos) tiveram seus protocolos experimentais realizados no Reino Unido, sem, contudo, haver um destaque a um único pesquisador.

Subnutrição

O peso no período pós-natal foi afetado pela subnutrição materna durante a gestação (SMD=-0,268; $p<0,001$). A análise de subgrupo demonstra que o peso no período pós-natal é reduzido quando a restrição alimentar ocorre durante o terceiro terço de gestação (SMD=-0,401; $p<0,001$), ou que compreendeu pelo menos dois terços de gestação (primeiro e segundo: SMD=-0,509; $p=0,009$; segundo e terceiro: SMD=-0,179; $p<0,001$). Ademais, observou-se que o menor peso dos cordeiros independeu do nível da restrição imposta ($p=0,261$) ou tempo de duração ($p=0,125$). Bem como, a medida de efeito deixa de ser significativa apenas nos subgrupos em que a avaliação do peso se deu após os 180 dias de idade.

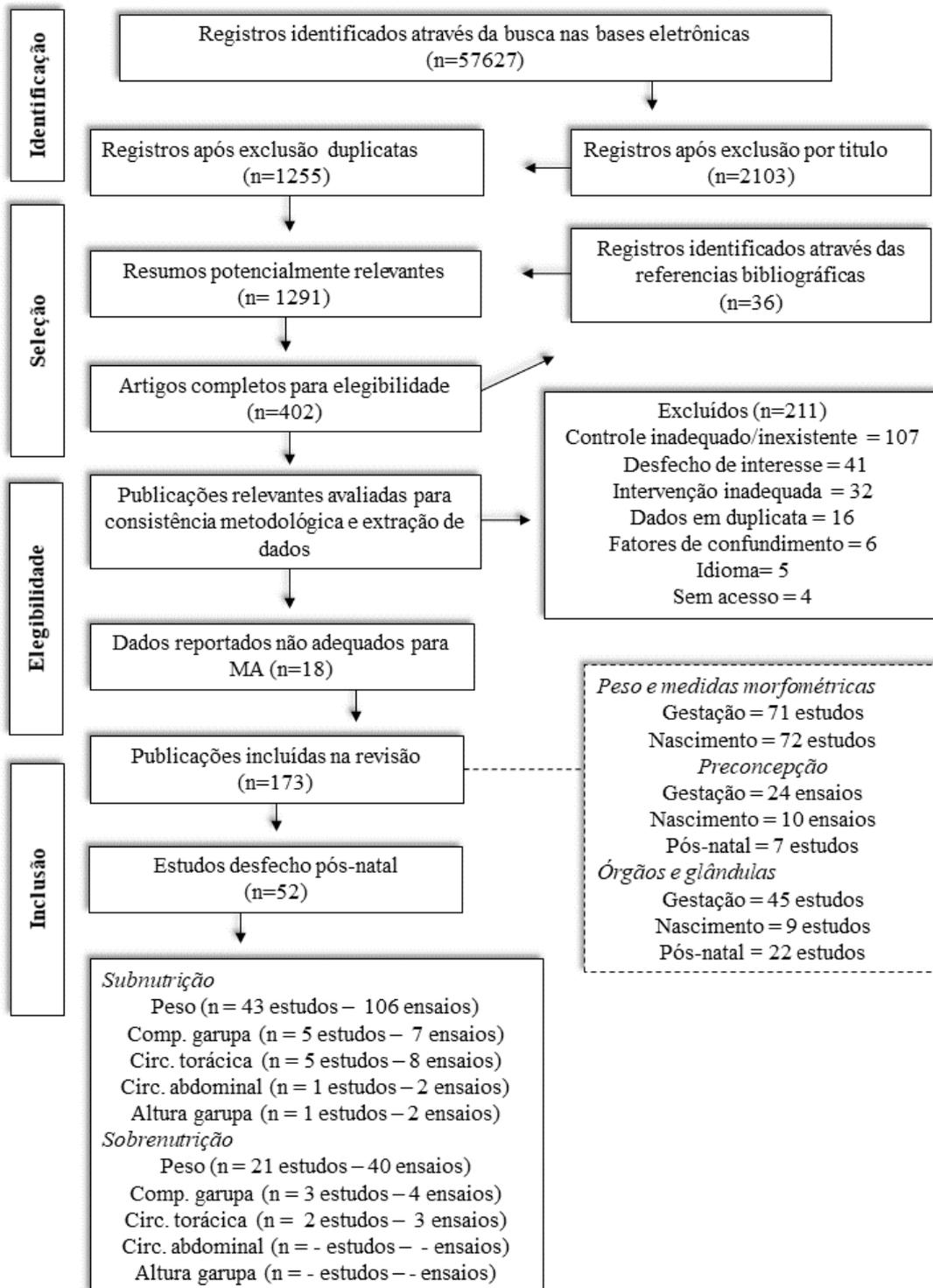


Figura 1 - Diagrama das informações através das diferentes fases da revisão sistemática com o número de artigos incluídos e excluídos em cada nível. Adaptado a partir das diretrizes de PRISMA (Moher et al., 2009).

Tabela 1 – Resumo descritivo dos estudos incluídos na revisão sistemática e utilizados na metanálise e meta-regressão.

	Descrição	Categorias	Nº publicações
Data	Ano de publicação do estudo	1990-1999	01
		2000-2009	27
		2010-2019	24
Continente	Local de realização do estudo	Europa	31
		Oceania	09
		América do Norte	09
		América do Sul	03
Ordem de parição		Primíparas	08
		Múltiparas	44
		Misto	02
Sistema	Sistema de produção em que o estudo foi desenvolvido	Estabulado	45
		Pastejo	07
Gestação	Tipo de gestação	Simple	12
		Gemelar	24
		Misto	20
Sexo	Sexo da prole em que as intervenções foram avaliadas	Macho	13
		Fêmea	12
		Misto	35
Intervenção	Tipo de intervenção aplicada	Subnutrição	44
		Sobrenutrição	22
Nível (%)	Nível da intervenção aplicada em relação a demanda	40-59	25
		60-89	15
		120-149	09
		150-179	04
		200-209	02
		Não definido	09
Momento da Intervenção	Momento da gestação em que a intervenção foi aplicada	Primeiro	12
		Segundo	03
		Terceiro	13
		Primeiro e Segundo	16
		Segundo e Terceiro	10
		Toda a Gestação	07
Duração (dias)	Duração da intervenção	1-29	03
		30-59	30
		60-89	08
		90-119	15
		120-149	01

Contudo, é observado uma diferença entre os tipos de gestação ($p=0,022$) em que, a restrição alimentar durante a gestação reduz o peso dos cordeiros oriundos de partos gemelares ($SMD=-0,362$; $p<0,001$), mas não há diferença entre cordeiros de

gestações simples (SMD=0,038; p=0,767). Por outro lado, mesmo havendo redução no peso, não foi observada redução no comprimento de garupa (SMD=-0,154; p=0,422) e circunferência torácica (SMD=-0,138; p=0,422). As variáveis circunferência abdominal e altura de garupa não foram avaliadas por serem relatadas em apenas um estudo, não sendo passível de análise.

Sobrenutrição

Não há diferença para o peso no período pós-natal para os cordeiros filhos de ovelhas sobrenutridas durante a gestação (SMD=0,030; p=0,690). Contudo, houve uma elevada heterogeneidade (80,3%), a qual não é explicada por nenhuma das variáveis testadas. A que mais explica (11,1%) é o momento de avaliação durante o período pós-natal, reduzindo a heterogeneidade para 76,9%. Bem como, não se observou nenhuma diferença entre as categorias exploradas nas análises de subgrupos (p=>0,005).

O comprimento de garupa (SMD=0,061; p=0,814) e a circunferência torácica (SMD=0,032; p=0,991) não foram afetadas pela nutrição materna. Bem como, também não houve diferenças entre os subgrupos avaliados (p=>0,005). Ademais, não foram identificados artigos que avaliassem as variáveis circunferência abdominal e altura de garupa.

Viés de publicação

O comprimento de garupa (subnutrição) e o peso (sobrenutrição) do cordeiro são as variáveis que sugerem presença de viés. Para comprimento de garupa o teste

de regressão de Egger apresentou diferença ($p=0,0355$), enquanto o teste de correlação de Begg não foi significativo ($p=0,098$). O método de trim e fill imputou três estudos na análise, os quais alteraram o SMD de $-0,154$ ($p=0,423$) para $-0,025$ ($p=0,883$). Já para peso, a própria inspeção visual do gráfico sugere a presença de viés, porém, apenas o teste de Egger apresentou significância ($p=0,035$; $p=0,415$ para o teste de Begg). Além disso, 15 estudos foram adicionados à análise pelo método de trim e fill, alterando a medida de efeito de $0,030$ ($p=0,690$) para $-0,255$ ($p=0,002$).

Análise de sensibilidade

Cinco estudos influenciaram em mais de 30% no valor de SMD de peso de cordeiros filhos de ovelhas sobrealimentadas, os quais alteraram a medida de efeito de $0,030$ ($p=0,690$) para $0,006$ ($p=0,935$, Bielli et al., 2001), $0,018$ ($p=0,8134$, Van der Linden et al., 2010), $0,048$ ($p=0,534$, Kenyon et al., 2018), $0,049$; ($p=0,507$, Khanal et al., 2014) e $0,129$; ($p=0,864$, Mahboud et al., 2013). Já a medida de efeito para comprimento de garupa foi reduzida em mais de 30% por Neville et al. (2010), tanto para subnutrição (de $-0,154$, $p=0,423$ para $-0,285$, $p=0,211$) quanto para sobrenutrição (de $0,061$, $p=0,814$ para $-0,019$, $p=0,665$). A medida de efeito de circunferência torácica para subnutrição foi reduzida de $-0,138$ ($p=0,422$) por Hyatt et al. (2007) à $-0,193$ ($p=0,277$) e aumenta para $-0,068$ ($p=0,716$) por Peine et al. (2018) após as suas respectivas remoções da análise.

DISCUSSÃO

Animais de interesse zootécnico devem ser eficientes em seu crescimento pós-natal para maximizar a produtividade e a rentabilidade. Como sumarizado neste

estudo, a nutrição materna durante a gestação afeta o desenvolvimento pós-natal e, portanto, a produtividade. Cordeiros filhos de mães subnutridas durante a gestação foram mais leves durante o período pós-natal, porém sem demonstrar alterações nas medidas morfométricas, sugerindo, portanto, uma alteração na deposição de tecidos. Contudo, esta redução do peso é influenciada pelo tipo de gestação, uma vez que essa diferença não é observada entre tratamentos para cordeiros nascidos de gestações simples. Ademais, cordeiros nascidos de gestações gemelares são mais susceptíveis à subnutrição materna durante a gestação. Em condições nutricionais adequadas, cordeiros gêmeos são menores ao nascimento quando comparados com cordeiros de gestações simples (Gardener et al., 2007). Pois, além da limitação física para desenvolvimento imposta pela placenta (Allen et al., 2002) em gestações gemelares o número de placentônios por feto é reduzido. Conseqüentemente a capacidade de transferência de nutrientes (Van der Linden et al., 2013) faz com que haja uma espécie de competição por nutrientes, o que exacerbaria esse efeito em situações de alimentação materna deficiente durante a gestação. Cordeiros oriundos de partos gemelares competem entre si por cuidados parentais e alimentação, bem como, a nutrição materna e a sua condição nutricional afetam a produção de leite (Swanson et al., 2008), o que repercute na capacidade de consumo deste cordeiro durante o período neonatal retardando o seu crescimento.

Contudo, os resultados gerados por este estudo na parte desta revisão sistemática e metanálise referente ao período gestacional e ao nascimento, demonstram que cordeiros nascidos de gestações simples apresentam menor peso ao nascimento, indicando haver um crescimento compensatório logo após ao nascimento. Segundo Louey et al. (2005) o baixo peso ao nascimento pode ser compensado pelo crescimento neonatal acelerado. Estudos têm demonstrado de

forma indireta evidências de um maior consumo de leite durante o período neonatal em cordeiros com restrição de crescimento durante a gestação em comparação aos seus contemporâneos (Greenwood et al., 1998; De Blasio et al., 2007), justificando um maior crescimento pós-natal e o ganho compensatório.

A nutrição do feto baseia-se na transferência transplacentária de nutrientes, e falhas em manter o estado nutricional adequado do feto podem afetar o desenvolvimento de regiões do hipotálamo relacionadas à regulação do apetite (Sinclair et al., 2016). Um aumento na expressão do neuropeptídeo Y, que apresenta função orexinogênica, foi observado por Warner et al. (1998) em fetos de ovelhas que foram subalimentadas no final da gestação. Além disso, os efeitos da nutrição materna durante a gestação sobre o consumo de alimento têm sido relacionados principalmente ao tamanho da progênie. Portanto, cordeiros com peso normal ao nascimento consomem mais alimento do que aqueles de baixo peso até o momento da desmama (Greenwood et al., 1998) ou terminação (Piaggio et al., 2018). Por outro lado, do ponto de vista da eficiência alimentar, cordeiros com baixo peso ao nascer consomem mais alimento para atingir um mesmo peso final, em função do maior tempo necessário para atingirem o peso de abate (Geraseev et al., 2006a; Geraseev et al., 2006b).

A restrição alimentar durante a gestação altera a composição corporal pelo aumento da deposição de tecido adiposo frente a de tecido muscular (Posont e Yate, 2019) ou ainda, pela alteração no diâmetro e número de miofibrilas musculares (Daniel et al., 2007) ou pela proporção do tipo de fibras musculares (Piaggio et al., 2018). Piaggio et al. (2018) observaram um aumento na proporção de fibras musculares oxidativas, que pode resultar em menor sensibilidade à insulina e utilização de glicose (Zhu et al., 2006) pelo músculo esquelético, pré-dispondo à deposição de gordura pela

lipogênese. Isto alteraria a utilização de nutrientes e a eficiência alimentar, uma vez que, segundo Owens et al. (1995), a deposição de tecido adiposo é energeticamente mais cara do que a deposição de tecido muscular.

De acordo com nossos resultados, cordeiros filhos de mães subnutridas durante a gestação necessitam pelo menos 121 dias pós-natal para atingir o mesmo peso de seus contemporâneos do tratamento controle, podendo afetar negativamente o tempo necessário para atingir o peso de abate ou início da puberdade. Porém, embora, o baixo peso ao nascimento possa ser compensado ao longo do período pós-natal, esse crescimento se dá principalmente pelo aumento da deposição de gordura ao invés de musculo (De Blasio et al., 2007). Piaggio et al. (2018) observaram que embora os cordeiros cheguem ao abate com peso similares, o rendimento de cortes nobres ainda pode ser prejudicado.

Ovelhas nascidas no final do inverno ou durante a primavera podem atingir a puberdade no próximo outono, desde que a taxa de crescimento diário permita atingir 60% do peso adulto e não seja limitada por períodos de restrição nutricional (Foster, 1981). Contudo, segundo revisão desenvolvida por Kenyon e Blair (2014), a nutrição materna durante a gestação não demonstra efeitos aparentes sobre a idade à puberdade, ou ainda sobre a capacidade reprodutiva da progênie à idade adulta. Contudo, há de se destacar que a nutrição materna durante a gestação afeta a foliculogênese (Rae et al., 2001) nos ovários e estruturas nos testículos como a contagem de células de Sertoli e redução no diâmetro dos túbulos seminíferos (Kotsampasi et al., 2009), podendo impactar a capacidade reprodutiva na idade adulta.

Apesar de não serem observadas diferenças entre os tratamentos durante o período pós-natal para cordeiros filhos de mães sobrealimentadas para peso e medidas

morfométricas, sua extrapolação para utilização na pecuária deve ser realizada com alguma reserva, pois embora não haja diferenças, a heterogeneidade foi alta, indicando a possibilidade de serem observados diferentes comportamentos das variáveis respostas analisadas.

Hoffman et al. (2016) e Meyer et al. (2010) observaram que cordeiros filhos de mães sobrealimentadas eram mais pesados que seus contemporâneos do tratamento controle, podendo este maior peso estar relacionado ao maior consumo de alimento (Long et al 2010; 2015). Porém, esse aumento de peso pode não ser benéfico a longo prazo, pois estudos demonstraram que cordeiros filhos de mães sobrealimentadas embora mais pesados apresentam elevada adiposidade (Khanal et al., 2014; Long et al., 2015). Isto elevaria o custo de produção por ser um animal energeticamente ineficiente dentro do sistema, pois além de o custo da deposição de tecido adiposo ser mais elevado (Owens et al., 1995), essa deposição se dá principalmente em gordura perirrenal e subcutânea (Khanal et al., 2014)

As análises de viés de publicação e sensibilidade para as variáveis respostas para a subnutrição materna não demonstrou haver a existência de viés. Não houve alterações na interpretação das variáveis respostas, quer seja pela inclusão de estudos pelo método de trim e fill ou pela alteração da medida de efeito na análise de sensibilidade. Para a sobrenutrição, houve indícios da presença de viés, sendo sugerida pela avaliação visual do gráfico de funil que estudos que demonstrem menor peso para os cordeiros durante o período pós-natal não foram publicados, gerando assim um viés. Contudo, essa ausência, pode ser atrelada muito mais ao efeito obesogênico que a sobrenutrição materna pré-dispõe a sua prole do que a não publicação deste tipo de resultado. Ademais, a alta heterogeneidade apresentada por

esta variável resposta, pode, de alguma forma, estar interferindo na correta interpretação.

Por fim, esse estudo demonstrou que cordeiros que tiveram seu crescimento restringido durante a gestação apresentam um crescimento acelerado durante o período neonatal, o que podemos denominar de ganho compensatório. Sendo mais rápido em cordeiros nascidos de gestações simples. Porém, ao que é indicado na literatura, o aumento do peso no período pós-natal se dá principalmente pela deposição de gordura e não de musculatura, o que pode reduzir o rendimento zootécnico e econômico.

CONCLUSÃO

A subnutrição materna durante a gestação produz cordeiros mais leves durante o período pós-natal, os quais tardam pelo menos 120 dias após o nascimento para compensar a diferença de peso quando comparados ao tratamento controle. Ademais, esta redução do peso não foi acompanhada por alterações nas medidas morfométricas, sugerindo que a redução do peso se dá pela alteração na deposição de tecidos ao invés da redução do tamanho. Por outro lado, a sobrenutrição durante a gestação não afetou o peso e as medidas morfométricas durante o período pós-natal. Porém, tal resultado deve ser analisado com cautela, pois a variável peso apresentou alta heterogeneidade.

AGRADECIMENTO

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior / CAPES, Brasil

REFERENCIAS

- Allen, W. R., S Wilsher, C. Turnbull, F. Stewart. J. Ousey, P. D. Rossdale, and A. L. Fowden. 2002. Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. I. Development in utero. *Reproduction*. **123**:445-453. doi: 10.1530/rep.0.1230445.
- Begg, C. B., and M. Mazumdar. 1994. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. **50**:1088-101. doi: 10.2307/2533446.
- Bell, A. W., and P. L. Greenwood. 2016. Prenatal origins of postnatal variation in growth, development and productivity of ruminants. *Anim. Prod. Sci.* 56:1217-1232. doi: /10.1071/AN15408.
- Borenstein, M., L. V. Hedges, J. P. T. Higgins, H. R. Rothstein. 2009. Introduction to meta-analysis. John Wiley & Sons, Ltda., The Atrium, United Kingdom.
- Daniel Z. C. T. R., J. M. Brameld, J. Craigon, N. D. Scollan, and P. J. Buttery. 2007. Effect of maternal dietary restriction during pregnancy on lamb carcass characteristics and muscle fiber composition. *J. Anim. Sci.* **85**:1565–76. doi:10.2527/jas.2006-743.
- De Blasio, M. J., K. L. Gattford, J. S. Robinson, and J. A. Owens. Placental restriction of fetal growth reduces size at birth and alters postnatal growth, feeding activity, and adiposity in the young lamb. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **292**:R875-R886. doi:10.1152/ajpregu.00430.2006.

- DerSimonian, R.; and N. Laird. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials*. **7**:177-188. doi: 10.1016/0197-2456(86)90046-2.
- Duval, S.; and R. Tweedie. 2000. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. **56**:455-463. doi: 10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x.
- Egger, M., G. D. Smith, M. Schneider, and C. Minder. 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br. Med. J.* **315**:629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629.
- Ford, S. P., B. W. Hess, M. M. Schwope, M. J. Nijland, J. S. Gilbert, K. A. Vonnahme, W. J. Means, H. Han, and P. W. Nathanielsz. 2007. Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. *J. Anim. Sci.* **85**:1285-1294. doi: 10.2527/jas.2005-624
- Foster, D. L. 1981. Mechanism for delay of first ovulation in lamb born in the wrong season (fall). *Biol. Reprod.* **25**:85-92. doi: 10.1095/biolreprod25.1.85
- Gardner, D. S., P. J. Buttery, Z. Daniel, and M. E. Symonds. 2007. Factors affecting birth weight in sheep:maternal environment. *Reproduction*. **133**:297-307. doi:10.1530/REP-06-0042.
- Geraseev, L. C., J. R. O. Perez, P. A. Carvalho, R. P. de Oliveira, F. A. Quintão, and A. L. Lima. 2006a. Efeitos das restrições pré e pós-natal sobre o crescimento e o desempenho de cordeiros Santa Inês do nascimento ao desmame. *R. Bras. Zootec.* **35**:245-251. doi:10.1590/S1516-35982006000100031.
- Gluckman, P. D.; M. A. Hanson, and H. G. Spencer. 2005. Predictive adaptive response and human evolution. *Trends Ecol. Evol.* **20**:527-533. doi:10.1016/j.tree.2005.08.001.

- Geraseev, L. C., J. R. O, Perez, P. A. Carvalho, B. C. Pedreira, and T. R. V. Almeida. 2006b. Efeitos das restrições pré e pós-natal sobre o crescimento e desempenho de cordeiros Santa Inês do desmame ao abate. *R. Bras. Zootec.***35**:237-244. doi: 10.1590/S1516-35982006000100030.
- Greenwood, P. L., A. S. Hunt, J. W. Hermanson, and A. W. Bell. 1998. Effects of Birth Weight and Postnatal Nutrition on Neonatal Sheep: I. Body Growth and Composition, and Some Aspects of Energetic Efficiency. *J. Anim. Sci.* **76**:2354–2367. doi:10.2527/1998.7692354x.
- Higgins, J. P. T.; and S. Green. Cochrane handbook for systematic review of interventions version 5.0.2 (Updated September 2014). The Cochrane Collobaration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Higgins, J.P., S. G. Thompson, J. J. Deeks, and D. G. Altman. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br. Med. J.* **327**:557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557.
- Hoffman, M. L., K. N. Peck, M. E. Forella, A. R. Fox, K. E. Govoni, and S. A. Zinn. 2016. The effects of poor maternal nutrition during gestation on postnatal growth and development of lambs. *J. Anim. Sci.* **94**:789-799. doi:10.2527/jas2015-9933.
- Khanal, P., S. V. Husted, A. M. D. Axel, L. Johnsen, K. L. Pedersen, M. S. Mortensen, A. H. Kongsted, and M. O. Nielsen. 2014. Late gestation over- and undernutrition predispose for visceral adiposity in response to a post-natal obesogenic diet, but with differential impacts on glucose-insulin adaptations during fasting in lambs. *Acta Physiol.* **210**:110-126. doi:10.1111/apha.12129
- Long, N. M., L. A. George, A. B. Uthlaut, D. T. Smith, M. J. Nijland, P. W. Nathanielsz, and S. P. Ford. 2010. Maternal obesity and increased nutrient intake before and during gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose

- tolerance in adult offspring. *J. Anim. Sci.* **88**:3546-3553. doi:10.2527/jas.2010-3083.
- Long, N. M., D. C. Rule, N. Tuersunjiang, P. W. Nathanielsz, and S. P. Ford. 2015. Maternal obesity in sheep increases fatty acid synthesis, upregulates nutrient transporters, and increases adiposity in adult male offspring after a feeding challenge. *PLoS ONE*. **10**. doi: 10.1371/journal.pone.0122152
- Louey S., M. L. Cock., and Harding R. 2005. Long term consequences of low birthweight on postnatal growth, adiposity and brain weight at maturity in sheep. *J. Reprod. Develop.* **51**:59-68. doi:10.1262/jrd.51.59.
- Kenyon, P. R.; and H. T. Blair. 2014. Foetal programming in sheep: effects on production. *Small Rumin. Res.* **118**:16-30. doi:10.1016/j.smallrumres.2013.12.021.
- Kotsampasi, B., C. Balaskas, G. Papadomichelakis, S. E. Chadio. 2009. Reduced Sertoli cell number and altered pituitary responsiveness in male lambs undernourished in utero. *Anim. Reprod. Sci.* **114**:135–147. doi:10.1016/j.anireprosci.2008.08.017.
- Meyer, A. M., J. J. Reed, T. L. Neville, J. B. Taylor, C. J. Hammer, L. P. Reynolds, D. A. Redmer, K. A. Vonnahme, and J. S. Caton. 2010. Effects of plane of nutrition and selenium supply during gestation on ewe and neonatal offspring performance, body composition, and serum selenium. *J. Anim. Sci.* **88**:1786-1800. doi:10.2527/jas.2009-2435.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. and PRISMA Group, 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Plos Med.* **6**. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

- Owens, F.N., D. R. Gill, S. D. Secrist, and S. W. Coleman 1995. Review of some aspects of growth and development of feedlot cattle. *J. of Anim. Sci.* 73:3152–3172. doi: 10.2527/1995.73103152x.
- Piaggio, L., G. Quintans, R. San Julián, G. Ferreira, J. Ithurralde, S. Fierro, A. S. C. Pereira, F. Baldi and G. E. Banchemo. 2018. Growth, meat and feed efficiency traits of lambs born to ewes submitted to energy restriction during mid-gestation. *Animal*. **12**:256–264. doi:10.1017/S1751731117001550.
- Posont, R. J., and D. T. Yates. 2019. Postnatal nutrient repartitioning due to adaptive developmental programming. *Vet. Clin. Food. Anim.* 35:277-288. doi:10.1016/j.cvfa.2019.02.001.
- Rae, M. T., S. Palassio, C. E. Kyle, A. N. Brooks, R. G. Lea, D. W. Miller, and S. M. Rhind. 2001. Effect of maternal undernutrition during pregnancy on early ovarian development and subsequent follicular development in sheep fetuses. *Reproduction*. **122**:915-922. doi:10.1530/rep.0.1220915.
- Reed, S. A., J. S. Raja, M. L. Hoffman, S. A. Zinn, and K. E. Govoni. 2014. Poor maternal nutrition inhibits muscle development in ovine offspring. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* **5**:1-11. doi: 10.1186/2049-1891-5-43.
- Redmer, D. A., J. M. Wallace, and L. P. Reynolds. 2004. Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. *Domest. Ani.l Endocrinol.* **27**:199-217. doi:10.1016/j.domaniend.2004.06.006.
- Reynolds, L. P., P. P. Borowicz, J. S. Caton, M. S. Crouse, C. R. Dahlen, and A. K. Ward. 2019. Developmental programming of fetal growth and development. *Vet. Clin. Food. Anim.* **35**:229-247. doi:10.1016/j.cvfa.2019.02.006.

- Sinclair, K. D., K. M. D. Rutherford, J. M. Wallace, J. M. Brameld, R. Stöger, R. Alberio, D. Sweetman, D. S. Gardner, V. E. A. Perry, C. L. Adam, C. J. Ashworth, J. E. Robinson, and C. M. Dwyer. 2016. Epigenetics and developmental programming of welfare and production traits in farm animals. *Reprod. Fertil. Dev.* 28:1443-1478. Doi:10.1071/RD16102 .
- Swanson, T. J., C. J. Hammer, J. S. Luther, D. B. Carlson, J. B. Taylor, D. A. Redmer, T. L. Neville, J. J. Reed, L. P. Reynolds, J. S. Caton, and K. A. Vonnahme. 2008. Effects of gestational plane of nutrition and selenium supplementation on mammary development and colostrum quality in pregnant ewe lambs. *J. Anim. Sci.* **86**:2415-2423. doi:10.2527/jas.2008-0996.
- Van der Linden, D. S., Q. Sciascia, F. Sales, and S. A. McCoard. 2013. Placental nutrient transport is affected by pregnancy rank in sheep. *J. Anim. Sci.* 91:644-653. doi: 10.2527/jas.2012-5629.
- Warnes, K. E., M. J. Morris, M. E. Symonds, I. D. Phillips, I. J. Clarke, J. A. Owens, I. C. McMillen. Effects of increasing gestation, cortisol and maternal undernutrition on hypothalamic neuropeptide Y expression in the sheep fetus. *J Neuroendocrinol.* 10:51-57. Doi:10.1046/j.1365-2826.1998.00172.x.
- Zhu, M. J., S. P. Ford, W. J. Means, B. W. Hess, P. W. Nathanielsz, and M. Du. 2006. Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *J. Physiol.* 575:241–250. doi:10.1113/jphysiol.2006.112110.

CAPÍTULO IV

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A nutrição materna durante a gestação afeta o desenvolvimento fetal e pós-natal, retardando o desenvolvimento fetal quando uma restrição alimentar é imposta durante o segundo terço ou durante o terceiro terço de gestação. Esse resultado acentua-se quando estas perduram por dois ou mais terços da gestação. Contudo, ao nascimento a restrição alimentar durante a gestação apresenta redução de peso sem ser acompanhada de uma redução no tamanho. Ademais, ficou aparente que para haver alterações no desenvolvimento fetal durante o segundo terço de gestação a restrição alimentar deve ser severa, ao passo que durante o terceiro terço a intensidade deixa de apresentar significância, e sim, a ocorrência do evento mostrando-se ser um momento sensível a qualquer nível de restrição. Cordeiros gemelares são mais susceptíveis à restrição alimentar que cordeiros filhos de gestações simples, o que torna imperativa a necessidade de um correto acompanhamento por parte do pecuarista para a identificação de gestações gemelares ainda no início da gestação para garantir o aporte nutricional demandado.

Para as variáveis resposta avaliadas na sobrenutrição devemos ter certa parcimônia na sua interpretação e extrapolação, pois as variáveis respostas avaliadas durante o terceiro terço e ao nascimento apresentaram heterogeneidade elevada. Em alguns casos, a heterogeneidade não foi explicada por nenhuma das variáveis explicativas testadas, porém demonstra haver um comportamento distinto entre múltiparas e primíparas frente a situações de excesso de nutrientes. Em múltiparas observamos um crescimento fetal acelerado durante o segundo terço, principalmente em gestações gemelares, as quais seguem até um cessamento ocasionado, provavelmente, pela limitação física imposta pela placenta, contudo, sem serem observadas diferenças de peso ao nascimento. Em primíparas, já que não é observada diferenças durante o segundo terço, sugere-se que esse excedente de energia seja destinado para crescimento e deposição de gordura da própria fêmea, uma vez que esta ainda se encontra em processo de crescimento. Porém, perdurando ao longo da gestação, tal fenômeno comprometerá o desenvolvimento fetal, reduzindo o peso

Durante o período pós-natal observa-se que cordeiros filhos de mães subnutridas são mais leves até 121 a 180 dias após o nascimento. Contudo, a ausência de diferença para o peso entre os tratamentos durante o período pós-natal nos cordeiros nascidos de gestações simples, sugere que estes apresentam um crescimento mais acelerado quando comparados os nascidos gêmeos. Desafortunadamente, poucos estudos reportaram informações sobre medidas morfométricas durante o período pós-natal, o que não permitiu inferirmos o comportamento referente ao crescimento. Já que, por mais que o peso seja uma medida de fácil mensuração e altamente correlacionado com o crescimento, este sozinho não permite dimensionar como é este crescimento. O que também nos leva as dificuldades de utilização dos dados da sobrenutrição materna, pois embora com alta heterogeneidade, não foram observadas diferenças no peso durante o período pós-natal. A falta de informações morfométricas não permite inferir como se deu o crescimento destes cordeiros. Assim, esses resultados nos demonstram que os efeitos da subnutrição materna sobre o desenvolvimento fetal e pós-natal são consistentes e que são influenciados, principalmente, pelo momento e tipo de gestação. Por outro lado, os efeitos da sobrenutrição são heterogêneos e são difíceis de serem extrapolados para aplicação prática, porém dão indícios de serem influenciados principalmente pelo nível e ordem de parição.

Por fim, embora não explorados neste estudo, é importante ressaltar que mesmo em situações que não são observadas alterações no peso ou nas medidas morfométricas, pode ocorrer a programação fetal, pois mesmo sem alterações dos dados físicos, a expressão génica e o desenvolvimento de diferentes tecidos e órgãos podem estar afetados, podendo comprometer o potencial produtivo ou a vida útil daquele indivíduo dentro do sistema. Assim, dentro da exploração zootécnica é de suma importância oferecermos um adequado aporte nutricional durante a gestação para garantir o correto desenvolvimento placentário e a comunicação materno-fetal, garantido o aporte nutricional necessários para a organogênese, hiperplasia e hipertrofia muscular.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, W. R. *et al.* Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. I. Development in utero. **Reproduction**, Cambridge, v. 123, n. 3, p. 445-45, 2002.
- ANDRADE, L. P. *et al.* Maternal undernutrition does not alter Sertoli cell numbers or the expression of key developmental markers in the mid-gestation ovine fetal testis. **Journal of Negative Results in BioMedicine**, London, v. 12, p. 2-8, 2013.
- BARKER, D. J. P.; OSMOND, C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. **The Lancet**, London, v. 327, n. 8489, p. 1077-1081, 1986.
- BARKER, D. J. P. *et al.* Weight in infancy and death from ischemic heart disease. **The Lancet**, London, v. 334, n. 8663, p. 577–580, 1989.
- BARKER, D. J. P. The developmental origins of chronic adult disease. **Acta Paediatrica**, Stockholm, v. 446, p. 26 –33, 2004. Suplemento.
- BATESON, P. Fetal experience and good adult design. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 30, p. 928–934, 2001.
- BATESON, P. *et al.* Developmental plasticity and human health. **Nature**, London, v. 430, p. 419-21, 2004.
- BAWDEN, C. S. *et al.* Mechanistic aspects of fetal development relating to postnatal fibre production and follicle development in ruminants. *In*: GREENWOOD, P. L. *et al.* **Managing the prenatal environment to enhance livestock productivity**. Dordrecht: Springer, 2010. p. 121–159.
- BELL, A. W.; GREENWOOD, P. L. Prenatal origins of postnatal variation in growth, development and productivity of ruminants. **Animal Production Science**, Melbourne, v. 56, n. 8, p. 1217–1232, 2016.
- BIELLI, A. *et al.* Low maternal nutrition during pregnancy reduces the number of Sertoli cells in the newborn lamb. **Reproduction, Fertility and Development**, East Melbourne, v.14, n. 5/6, p. 333–337, 2002.
- BRAMELD, J. M.; DANIEL, Z. C. T. R. In utero effects on livestock muscle development and body composition. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, East Melbourne, v. 48, n. 7, p. 921–929, 2008.
- BROLIO, M. P. *et al.* A barreira placentária e sua função de transferência nutricional. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 34, n. 4, p. 222-232, 2010.

- CARPENTER, K. D.; HAYASHI, K.; SPENCER, T. E. Ovarian regulation of endometrial gland morphogenesis and activin-follistatin system on the neonatal ovine uterus. **Biology of Reproduction**, Champaign, v. 69, n. 3, p. 851-860, 2003.
- DANDREA, J. *et al.* Maternal nutritional manipulation of placental growth and glucose transporter 1 (GLUT-1) abundance in sheep. **Reproduction**, Cambridge, v. 122, n. 5, p. 793-800, 2001.
- DANIEL, Z. C. *et al.* Effect of maternal dietary restriction during pregnancy on lamb carcass characteristics and muscle fiber composition. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 85, n. 6, p. 1565–1576, 2007.
- D’ALESSIO, A. C.; SZYF, M. Epigenetic tête-à-tête: the bilateral relationship between chromatin modifications and DNA methylation. **Biochemistry and Cell Biology**, Ottawa, v. 84, n. 4, p. 463-466, 2006.
- DONOVAN, E. L. *et al.* Periconceptual undernutrition in sheep leads to decreased locomotor activity in a natural environment. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, Cambridge, v. 4, n. 4, p. 296–299, 2013.
- DU, M. *et al.* Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 88, p. 5-60, 2010. Supl. 13.
- DU, M. *et al.* Fetal programming in meat production. **Meat Science**, Oxford, v. 109, p. 40-47, 2015.
- DUKES, H. H. **Fisiologia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- EHRHARDT, R. A.; BELL, A. W. Growth and metabolism of the ovine placenta during mid-gestation. **Placenta**, [London], v. 16, n. 8, p. 727–741, 1995.
- ELEY, R. M. *et al.* Development of the conceptus in the bovine. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 61, n. 4, p. 467-473, 1978.
- ERICKSON, B. H. Development and senescence of the postnatal bovine ovary. **Journal of Animal of Science**, Champaign, v. 25, n. 3, p. 800–805, 1966a.
- ERICKSON, B. H. Development and radio response of the prenatal bovine ovary. **Journal of Reproduction and Fertility**, London, v. 11, n. 1, p. 97–105, 1966b.
- FAHEY, A. J. *et al.* The effect of maternal undernutrition before muscle differentiation on the muscle fiber development of the newborn lamb. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 83, n. 11, p. 2564–2571, 2005.
- FORD, S. P. *et al.* Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 85, n. 5, p. 1285–1294, 2007.

FORD, S. P.; LONG, N. M. Evidence for similar changes in offspring phenotype following either maternal undernutrition or overnutrition: potential impact on fetal epigenetic mechanisms. **Reproduction, Fertility and Development**, East Melbourne, v. 24, n. 1, p. 105–111, 2012.

FOGARTY, N. M.; HOPKINS, D. L.; VAN DE VEN, R. Lamb production from diverse genotypes. 1. Lamb growth and survival and ewe performance. **Animal Science**, Cambridge, v. 70, n. 1, p. 135–145, 2000.

FREITAS DE MELO, A. *et al.* Restricción alimenticia durante la gestación y vínculo madre-cría en ovinos: una revisión. **Veterinaria**, Montevideo, v. 54, n. 210, p. 19-28, 2018.

FUNSTON, R. N.; LARSON, D. M.; VONNAHME, K. A. Effects of maternal nutrition on conceptus growth and offspring performance: implications for beef cattle production. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 88, p. 205–215, 2010. Supl. 13.

GARDNER, D. S. *et al.* Factors affecting birth weight in sheep: maternal environment. **Reproduction**, Bristol, v. 133, n. 1, p. 297-307, 2007.

GEORGE, L. A. *et al.* Early maternal undernutrition programs increased feed intake, altered glucose metabolism and insulin secretion, and liver function in aged female offspring. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 302, n. 7, p. 795-804, 2012.

GERASEEV, L. C. *et al.* Efeitos das restrições pré e pós-natal sobre o crescimento e o desempenho de cordeiros Santa Inês do nascimento ao desmame. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, MG, v. 35, n. 1, p. 245-251, 2006a.

GERASEEV, L. C. *et al.* Efeitos das restrições pré e pós-natal sobre o crescimento e desempenho de cordeiros Santa Inês do desmame ao abate. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, MG, v. 35, n. 1, p. 237-244, 2006b.

GUYNTON, A. C.; HALL, J. E. Embarzo y lactancia. *In*: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiología médica**. 12. ed. Barcelona: Elsevier, 2007. p. 1003-1017.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. **Pediatric Research**, Basel, v. 56, n. 3, p. 311–317, 2004.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; SPENCER, H. G. Predictive adaptive response and human evolution. **Trends in Ecology & Evolution**, Barking, v. 20, n. 10, p. 527–533, 2005.

GREENWOOD, P. L. *et al.* Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep: I. Body growth and composition, and some aspects of energetic efficiency. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 76, n. 9, p. 2354–2367, 1998.

GREENWOOD, P. L. *et al.* Intrauterine growth retardation is associated with reduced cell cycle activity, but not myofibre number, in ovine fetal muscle. **Reproduction, Fertility and Development**, East Melbourne, v. 11, n. 4/5, p. 281–291, 1999.

GREENWOOD, P. L.; BELL, A. W. Developmental programming and growth of livestock tissues for meat production. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, Philadelphia, v. 35, n. 2, p. 303-319, 2019.

HACKETT, J. A.; SURANI, M. A. DNA methylation dynamics during the mammalian life cycle. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, London, v. 368, n.1609, [art.] 20110328, [p.1-8], 2013.

HALES, N. C.; BARKER, D. J. P. The thrifty phenotype hypothesis. **British Medical Bulletin**, London, v. 60, p. 5-20, 2001.

HOFFMAN, F. *et al.* Maternal nutritional restriction during late gestation impairs development of the reproductive organs in both male and female lambs. **Theriogenology**, New York, v. 108, p. 331-338, 2018.

HYTTEL, P.; SINOWATZ, F.; VEJLSTED, M. **Embriologia veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

IGWEBUIKE, U. M. Impact of maternal nutrition on ovine foeto placental development: a review of the role of insulin-like growth factors. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v.121, n. 3/4, p. 189-196, 2010.

JONES, A. K. *et al.* Gestational restricted- and over-feeding promote maternal and offspring inflammatory response that are distinct and dependent on diet in sheep. **Biology of Reproduction**, New York, v. 98, n. 2, p. 184-196, 2018.

KELLY, R. W. *et al.* Nutrition during fetal life alters annual wool production and quality in young Merino sheep. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, East Melbourne, v. 36, n. 3, p. 259–267, 1996.

KENYON, P. R. *et al.* The effect of ewe size and nutritional regimen beginning in early pregnancy on development of singleton foetuses in late pregnancy. **Livestock Science**, Amsterdam, v. 142, n. 1/3, p. 92-98, 2011a.

KENYON, P. R. *et.* Effects of twin-bearing ewe nutritional treatments on ewe and lamb performance to weaning. **Animal Production Science**, Melbourne, v. 51, n. 5, p. 406-415, 2011b.

KENYON, P. R.; BLAIR, H.T. Foetal programming in sheep: effects on production. **Small Ruminant Research**, Amsterdam, v. 118, n. 1/3, p. 16-30, 2014.

KIMURA, K.; MATSUYAMA, S. Successful nonsurgical transfer of bovine elongating conceptuses and its application to sexing. **Journal of Reproduction and Development**, Tokyo, v. 60, n. 3, p. 210-215, 2014.

KOTSAMPASI, B. *et al.* Effects of maternal undernutrition on the hypothalamic–pituitary-gonadal axis function in female sheep offspring. **Reproduction in Domestic Animals**, Berlin, v. 44, n. 4, p. 677–684, 2009a.

KOTSAMPASI, B. *et al.* Reduced Sertoli cell number and altered pituitary responsiveness in male lambs undernourished in utero. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 114, n. 1/3, p. 135–147, 2009b.

KHANAL, P. Late gestation over- and undernutrition predispose for visceral adiposity in response to a post-natal obesogenic diet, but with differential impacts on glucose-insulin adaptations during fasting in lambs. **Acta Physiologica**, Oxford, v. 210, n. 1, p. 110–112, 2014.

KHANAL, P. *et al.* Late gestation under- and overnutrition have differential impacts when combined with a post-natal obesogenic diet on glucose-lactate-insulin adaptations during metabolic challenges in adolescent sheep. **Acta Physiologica**, Oxford, v. 213, n. 2, p. 519–536, 2015.

KRAUSGRIL, D. I. *et al.* Effects of weight loss in ewes in early pregnancy on muscles and meat quality of lamb. **The Journal of Agricultural Science**, London, v. 132, n. 1, p. 103-116, 1999.

LEA, R. G. *et al.* Effects of maternal undernutrition during early pregnancy on apoptosis regulators in the ovine fetal ovary. **Reproduction**, Bristol, v. 131, n. 1, p. 113-124, 2006.

LEISER, R.; KAUFMANN, P. Placental structure: in a comparative aspect. **Experimental and Clinical Endocrinology**, Leipzig, v. 102, n. 3, p.122-134, 1994.

LIU, Y. *et al.* Effects of maternal undernutrition on the growth, development and antioxidant status of ovine placentome subtypes during late pregnancy. **Theriogenology**, New York, v. 110, p. 96-102, 2018.

LONG, N. M. *et al.* Maternal obesity and increased nutrient intake before and during gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in adult offspring. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 88, n. 11, p. 3546–3553, 2010.

LUMEY, L. H. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, Oxford, v. 6, n. 2, p. 240-253, 1992.

MELLOR, D. J. Nutritional and placental determinants of fetal growth rate in sheep and consequences for the newborn lamb. **The British Veterinary Journal**, London, v. 139, n. 4, p. 307–324, 1983.

MUHLHAUSLER, B. S. *et al.* Increased maternal nutrition alters development of the appetite regulating network in the brain. **FASEB Journal**, [Bethesda.] v. 20, n. 8, p. 556–565, 2006.

- MUÑOZ, C. *et al.* Nutritional status of adult ewes during early and mid-pregnancy. 1. Effects of plane of nutrition on ewe reproduction and offspring performance to weaning. **Animal**, Cambridge, v. 2, n. 1, p. 52-63, 2008.
- MCMILLEN, I. C.; ROBINSON, J. S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 85, n. 2, p. 571-633, 2005.
- MCMULLEN, S. *et al.* The effects of acute nutrient restriction in the mid-gestational ewe on maternal and fetal nutrient status, the expression of placental growth factors and fetal growth. **Placenta**, [London], v. 26, n. 1, p. 25–33, 2005.
- NORDBY, D. J. *et al.* Effects of maternal undernutrition during early pregnancy on growth, muscle cellularity, fiber type and carcass composition in lambs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 64, n. 5, p. 1419-1427, 1987.
- OLIVEIRA, M. E. F. *et al.* Manejo reprodutivo de ovinos. *In*: PINHEIRO, R. S. B. **Manual do criador de ovinos**. Viçosa, MG: UFV, 2018. cap. 3, p. 62-90.
- OLIVER, M. H. *et al.* Glucose but not a mixed amino acid infusion regulates plasma insulin-like growth factor-1 concentrations in fetal sheep. **Pediatric Research**, Basel, v. 34, n. 1, p. 62-65, 1993.
- PFARRER, C. *et al.* Fibroblast growth factor (FGF)-1, FGF2, FGF7 and FGF receptors are uniformly expressed in trophoblast giant cells during restricted trophoblast invasion in cows. **Placenta**, [London], v. 27, n. 6/7, p. 758-770, 2006.
- PIAGGIO, L. *et al.* Growth, meat and feed efficiency traits of lambs born to ewes submitted to energy restriction during mid-gestation. **Animal**, Cambridge, v. 12, n. 2, p. 256-264, 2018.
- RAE, M. T. *et al.* Maternal undernutrition alters triiodothyronine concentrations and pituitary response to GnRH in fetal sheep. **The Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 173, n. 3, p. 449–455, 2002a.
- RAE, M. T. *et al.* The effects of undernutrition, in utero, on reproductive function in adult male and female sheep. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 72, n. 1/2, p. 63–71, 2002b.
- RAE, M. T. *et al.* Effect of maternal undernutrition on fetal testicular steroidogenesis during the CNS androgen-responsive period in male sheep fetuses. **Reproduction**, Cambridge, v. 124, n. 1, p. 33-39, 2002c.
- REDMER, D. A.; WALLACE, D.; REYNOLDS, L. P. Effect of nutrient intake during gestation on fetal and placental growth and vascular development. **Domestic Animal Endocrinology**, Stoneham, v. 27, n. 3, p. 199–217, 2004.
- REYNOLDS, L. P.; REDMER, D. A. Utero-placental vascular development and placental function. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 73, n. 6, p. 1839–1851, 1995.

REYNOLDS, L. P. *et al.* Functional significance of development change in placental microvascular architecture: the sheep as a model. **Endothelium**, Yverdon, v. 12, n. 1/2, p. 11-19, 2005.

REYNOLDS, L. P. *et al.* Uteroplacental vascular development and placental function: an update. **The International Journal of Developmental Biology**, Vizcaya, v. 54, n. 2/3, p. 355-366, 2010a.

REYNOLDS, L. P. *et al.* Developmental programming: the concept, large animal models, and the key role of uteroplacental vascular development. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 88, p. 61-72, 2010b. Supl. 13.

REYNOLDS, L. P.; CATON, J. S. Role of the pre- and post-natal environment in developmental programming of health and productivity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Amsterdam, v. 354, n. 1/2, p. 54-59, 2012.

REYNOLDS, L. P. *et al.* Developmental programming of fetal growth and development. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, Philadelphia, v. 35, n. 2, p. 229-247, 2019.

ROBERTS, R. M. Interferon-tau, a Type 1 interferon involved in maternal recognition of pregnancy. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, Oxford, v. 18, n. 5/6, p. 403-408, 2007.

ROBINSON, D. L.; CAFE, L. M.; GREENWOOD, P. L. Developmental programming in cattle: consequences for growth, efficiency, carcass, muscle, and beef quality characteristics. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 91, n. 3, p. 1428–1442, 2013.

ROOKE, J. A. *et al.* Differential effects of maternal undernutrition between days 1 and 90 of pregnancy on ewe and lamb performance and lamb parasitism in hill or lowland breeds. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 88, n. 12, p. 3833-3842, 2010.

SABIN, L. R.; DELAS, M. J.; HANNON, G. J. Dogma derailed: the many influences of RNA on the genome. **Molecular Cell**, Cambridge, v. 49, n. 5, p. 783–794, 2013.

SAMMIN, D. *et al.* The ovine placenta and placentitis: a review. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 135, n. 1/2, p. 90–97, 2009.

SCHINCKEL, P. G.; SHORT, B. F. The influence of nutritional level during pre-natal and early post-natal life on adult fleece and body characteristics. **Australian Journal of Agricultural Research**, East Melbourne, v.12, p.176–202, 1961.

SCHNEIDER, H. Ontogenic changes in the nutritive function of the placenta. **Placenta**, [London], v. 17, p. 15–26, 1996.

SELAIVE-VILLARROEL, A. B.; OSÓRIO, J. C. **Produção de ovinos no Brasil**. Roca, São Paulo: Roca, 2017, 656 p.

SILVA, P. *et al.* Impact of maternal nutrition during pregnancy on pituitary gonadotrophin gene expression and ovarian development in growth-restricted and normally grown late gestation sheep fetuses. **Reproduction**, Cambridge, v. 123, n. 6, p. 769–777, 2002.

SILVA, P. *et al.* Effect of maternal overnutrition during pregnancy on pituitary gonadotrophin gene expression. And gonadal morphology in female and male foetal sheep at day 103 of gestation. **Placenta**, [London], v. 24, n. 2/3, p. 248-257, 2003.

SINCLAIR, K. D. *et al.* Epigenetics and developmental programming of welfare and production traits in farm animal. **Reproduction, Fertility and Development**, East Melbourne, v. 28, p. 1443–1478, 2016.

SHARMA, R. K. **The effects of uterine environment upon embryonic, fetal, neonatal and post-natal development and glucose metabolism in sheep.** 2010. Thesis (Doctoral) - Massey University, Palmerston North, 2010.

SHARPE, R. M. *et al.* Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. **Reproduction**, Cambridge, v. 125, n. 6, p. 769–78, 2003.

SWANSON, T. J. *et al.* Effects of gestational plane of nutrition and selenium supplementation on mammary development and colostrum quality in pregnant ewe lambs. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 86, n. 9, p. 2415-2423, 2008.

TANG, W.; HO, S. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, Heidelberg, v. 8, n. 2, p. 173-182, 2007.

THOMPSON, A. N. *et al.* Improving the nutrition of Merino ewes during pregnancy increase the fleece weight and reduces the fibre diameter of their progeny's wool during their lifetime and these effects can be predicted from the ewe's liveweight profile. **Animal Production Science**, Melbourne, v. 51, n. 9, p. 794-804, 2011.

VONNAHME, K. A.; LEMLEY, C. O. Programming the offspring through altered uteroplacental hemodynamics: how maternal environment impacts uterine and umbilical blood flow in cattle, sheep and pigs. **Reproduction, Fertility and Development**, East Melbourne, v. 24, n. 1, p. 97-104, 2011.

WALLACE, J. M. *et al.* Switching maternal dietary intake at the end of the first trimester has profound effects on placental development and fetal growth in adolescent ewes carrying singleton fetuses. **Biology of Reproduction**, Champaign, v. 61, n. 1, p. 101-110, 1999.

WALLACE, J. M. *et al.* Influence of progesterone supplementation during the first third of pregnancy on fetal and placental growth in overnourished adolescent ewes. **Reproduction**, Cambridge, v.126. n. 4, p. 481-487, 2003.

WALLACE, J. M. *et al.* Influence of birthweight and gender on lipid status and adipose tissue gene expression in lambs. **Journal of Molecular Endocrinology**, Bristol, v. 53, n. 1, p. 131–144, 2014.

WALLACE, J. M. *et al.* Undernutrition and stage of gestation influence fetal adipose tissue gene expression. **Journal of Molecular Endocrinology**, Bristol, v. 54, n. 3, p. 263–275, 2015.

WALLACE, J. M. *et al.* Ovine prenatal growth restriction impacts glucose metabolism and body composition throughout life in both sexes. **Reproduction**, Bristol, v. 156, n. 2, p. 103-119, 2018.

WARNES K. E. *et al.* Effects of increasing gestation, cortisol and maternal undernutrition on hypothalamic neuropeptide Y expression in the sheep fetus. **Journal of Neuroendocrinology**, Eynsham, v. 10, n. 1, p. 51–57, 1998.

WILSON, M. E. *et al.* Development of Meishan and Yorkshire littermate conceptuses in either a Meishan or Yorkshire uterine environment to day 90 of gestation and to term. **Biology of Reproduction**, Champaign, v. 58, n. 4, p. 905-910, 1998.

WU, G. *et al.* Board-invited review: Intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 84, n. 9, p. 2316-2337, 2006.

ZHU, M. J. *et al.* Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. **Biology of Reproduction**, Champaign, v. 71, n. 6, p. 1968-1973, 2004.

ZHU, M. J. *et al.* Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. **The Journal of Physiology**, Oxford, v. 575, pt. 1, p. 241-250, 2006.

APÊNDICE

Apêndice 1. Normas para elaboração e submissão de trabalhos científicos à revista Journal of Animal Science.

As normas para elaboração e submissão de trabalhos científicos à revista Journal of Animal Science encontram-se disponíveis em:
https://academic.oup.com/jas/pages/General_Instructions

Apêndice 2. Lista descritiva dos artigos aceitos que compuseram as análises de metanálise e meta-regressão para peso e medidas morfométricas mensuradas durante a gestação e ao nascimento.

Tabela 1 - Resumo descritivo de cada estudo relevante incluído na metanálise e meta-regressão para as variáveis mensuradas durante a gestação

Referência	País	Ensaio	Tamanho da amostra	Intervenção	Parâmetro avaliado
Abdel-Magded et al., 2015	Egito	4	188	Under/Over	CRL
Andrade et al., 2013	Reino Unido	1	15	Under	FW
Ashworth et al., 2011	Reino Unido	2	24	Under	FW/CRL/AG
Burrage et al., 2008	Austrália	1	21	Under	FW/CRL/AG
Burt et al., 2007	USA	2	28	Under	FW/CRL
Blair et al., 2009	Nova Zelândia	7	131	Over	FW/CRL/TG
Blair et al., 2011	Nova Zelândia	2	60	Over	FW/CRL/TG/HL
Braddick et al., 2011	Reino Unido	3	42	Under	FW/CRL/AG
Brennan et al., 2005	Reino Unido	8	59	Under	FW
Budge et al., 2000	Reino Unido	1	15	Over	FW
Carr et al., 2012	Reino Unido	1	42	Over	FW/AG
Cleal et al., 2007	Reino Unido	2	19	Under	FW/CRL/AG
Da Silva et al., 2003	Reino Unido	3	56	Over	FW
Demirtas,2016	Turquia	2	17	Under	FW/CRL
Dong et al., 2005	USA	2	43	Under	FW/CRL
Dong et al., 2008	USA	2	22	Under/Over	FW/CRL
Edwards e McMillen, 2001	Austrália	1	15	Under	FW
Edwards et al., 2001	Austrália	1	26	Under	FW/CRL
Edwards e McMillen, 2002	Austrália	1	12	Under	FW
Faichney e White, 1987	Austrália	3	17	Under	FW
Field et al., 2015	USA	2	18	Under	FW/CRL/AG
Firth et al., 2008	Nova Zelândia	2	40	Over	FW
Gilbert et al., 2005	USA	1	12	Under	FW
Gilbert et al., 2007	USA	6	62	Under	FW
Grazul-Beliska et al., 2009	USA	1	32	Under	FW
Hawkins et al., 1999	Reino Unido	1	14	Under	FW/CRL/AG
Hawkins et al., 2000	Reino Unido	1	13	Under	FW/CRL/AG
Kalache et al., 2001	Reino Unido	1	10	Under	FW
Kenyon et al., 2011	Nova Zelândia	1	39	Over	FW/CRL/TG
Keomanivong et al.,2016	USA	1	31	Under	FW
Kwon et al., 2004	USA	3	37	Under	FW
Lea et al., 2007	Reino Unido	2	67	Over	FW
Lekatz et al., 2010	USA	2	63	Under	FW
Lemley et al., 2011	USA	1	15	Under	FW/AG
Luther et al., 2007	Reino Unido	3	35	Under	FW/CRL
Ma et al., 2011	USA	2	41	Under	FW/CRL

Macías-Cruz et al., 2017	México	1	16	Under	FW/CRL/TG/AG/HL
Madhavan et al., 2017	Nova Zelândia	2	24	Under	FW/CRL
Martin et al., 2012	Nova Zelândia	3	76	Under/Over	FW/CRL/TG/HL
Matsuzaki et al., 2006	Reino Unido	1	26	Over	FW
McCraab et al., 1991	Austrália	2	24	Under	CRL
McCraab et al., 1992	Austrália	2	22	Under	FW/CRL/TG
Mühlhäusler et al., 2002	Austrália	1	14	Over	FW/CRL
McMullen et al., 2005	Reino Unido	2	33	Under	FW/CRL/TG/AG
Osgerby et al., 2002	Reino Unido	3	27	Under	FW/TG
Osgerby et al., 2003	Reino Unido	2	24	Under	FW/CRL
Phip et al., 2008	Austrália	1	21	Over	FW
Pillai et al., 2017	USA	6	111	Under/Over	FW/CRL/TG
Prezotto et al., 2014	USA	1	16	Under	FW
Rae et al., 2002	Reino Unido	10	113	Under	FW
Rae et al., 2002	Reino Unido	2	40	Under	FW
Redmer et al., 2005	Reino Unido	1	27	Over	FW
Redmer et al., 2009	Reino Unido	3	63	Over	FW
Redmer et al., 2012	Reino Unido	1	22	Over	FW
Rumball et al., 2008	Nova Zelândia	1	19	Under	FW
Rumball et al., 2009	Nova Zelândia	1	17	Under	FW/CRL/TG/HL
Satterfield et al., 2013	USA	1	17	Under	FW
Sébert et al., 2010	Reino Unido	1	9	Under	FW
Smith et al., 2019	Nova Zelândia	2	59	Under	FWCRL
Van der Linden et al., 2009	Nova Zelândia	1	23	Over	FW
Vonnahme et al., 2003	USA	1	19	Under	FW/CRL/AG
Vonnahme et al., 2006	USA	4	41	Under	FW/CRL
Wallace et al., 1996	Reino Unido	1	6	Over	FW
Wallace et al., 1999	Reino Unido	3	18	Over	FW/CRL
Wallace et al., 2000	Reino Unido	1	14	Over	FW/CRL/AG
Wallace et al., 2002	Reino Unido	1	18	Over	FW
Wallace et al., 2004	Reino Unido	1	16	Over	FW
Wallace et al., 2006	Reino Unido	1	12	Over	FW
Wallace et al., 2002	Reino Unido	1	22	Over	CRL/AG
Wallace et al., 2007	Reino Unido	1	19	Over	FW
Zhou et al., 2008	USA	1	12	Under	FW

FW: peso fetal; CRL: comprimento de garupa; TG: circunferência torácica; AG: circunferência abdominal; HL: altura de garupa

Tabela 2 - Resumo descritivo de cada estudo relevante incluído na metanálise e meta-regressão para as variáveis mensuradas no nascimento

Referência	País	Ensaio	Tamanho da amostra	Intervenção	Parâmetro avaliado
Bielli et al., 2001	Uruguai	1	26	Over	BW
Bielli et al., 2002	Austrália	1	25	Under	BW
Borwick et al., 2003	Reino Unido	1	76	Under	BW
Budge et al., 2003	Reino Unido	2	26	Under	BW
Burt et al., 2007	USA	2	18	Under	BW/CRL/AG/TG
Cartwright e Thwaites, 1976	Austrália	2	32	Under/Over	BW
Chadio et al., 2016	Grécia	2	44	Under	BW
Chadio et al., 2017	Grécia	4	36	Under	BW
Cleal et al., 2007	Reino Unido	6	188	Under	BW/CRL/AG
Daniell et al., 2007	Reino Unido	2	63	Under	BW
Deligeorgis et al., 1996	Grécia	1	34	Under	BW
Dellschaft et al., 2015	Reino Unido	1	17	Under	BW
Fahey et al., 2005	Austrália	3	32	Under	BW
Ford et al., 2007	USA	2	18	Under	BW/CRL/AG/TG
Gardner et al., 2004	Reino Unido	1	20	Under	BW
Gardner et al., 2005	Reino Unido	2	14	Under	BW
Gopalakrishnan et al., 2004	Reino Unido	1	17	Under	BW
Hammer et al., 2011	USA	4	118	Under/Over	BW
Heasman et al., 2000	Reino Unido	1	19	Under	BW
Hoffman et al., 2018	Argentina	2	16	Under	BW
Hoffman et al., 2014	USA	2	9	Under/Over	BW/CRL
Hoffman et al., 2016	USA	2	36	Under/Over	BW/CRL/TG
Husted et al., 2007	Dinamarca	1	40	Under	BW
Hyatt et al., 2007	Reino Unido	2	24	Under	BW/CRL/TG
Hyatt et al., 2007	Reino Unido	1	18	Under	BW
Hyatt et al., 2008	Reino Unido	1	18	Under	BW
Jaquier et al., 2012	Nova Zelândia	2	34	Under	BW
Jones et al., 2017	USA	2	50	Under	BW
Kenyon et al., 2002	Nova Zelândia	3	204	Over	BW
Kenyon et al., 2009	Nova Zelândia	3	998	Over	BW/CRL/TG
Kenyon et al., 2011	Nova Zelândia	2	258	Under/Over	BW
Kenyon et al., 2011	Nova Zelândia	1	441	Over	BW
Khanal et al., 2014	Dinamarca	2	72	Under/Over	BW
Kotsampasi et al 2009	Grécia	2	17	Under	BW
Lassala et al., 2010	USA	1	15	Under	BW
Mahboud et al., 2013	Grécia	1	20	Over	BW
McGovern et al., 2015	Irlanda	2	120	Under/Over	BW/CRL/TG/HL
Meyer et al., 2010	USA	2	80	Under/Over	BW/CRL/TG
Muñoz et al., 2007	Reino Unido	2	150	Under/Over	BW/CRL/TG/HL
Muñoz et al., 2009	Reino Unido	4	148	Under/Over	BW/CRL/TG/HL
Neville et al., 2010	USA	2	113	Under/Over	CRL/TG
Peine et al., 2018	USA	1	22	Under	BW/TG

Philp et al., 2008	Austrália	1	21	Over	BW
Piaggio et al., 2018	Uruguai	2	213	Under	BW
Pillai et al., 2017	USA	2	35	Under/Over	BW/CRL/AG/TG
Poore et al., 2007	Reino Unido	2	41	Under	BW/CRL
Rae et al., 2002	Reino Unido	4	91	Under	BW
Rooke et al., 2010	Reino Unido	2	260	Under	BW/CRL
Russel et al., 1977	Reino Unido	4	94	Under	BW
Sébert et al., 2009	Reino Unido	1	14	Under	BW/CRL
Sébert et al., 2010	Reino Unido	1	19	Under	BW
Sen et al., 2013	Turquia	2	25	Under/Over	BW
Sen et al., 2016	Turquia	2	48	Under/Over	BW
Smith et al., 2018	USA	1	12	Under	BW
Smith et al., 2019	Nova Zelândia	1	30	Under	BW
Swanson et al., 2008	USA	2	40	Under/Over	BW
Tygesen et al., 2007	Dinamarca	2	23	Under	BW
Van der Linden et al., 2009	Nova Zelândia	1	144	Over	BW
Van der Linden et al., 2010	Nova Zelândia	1	24	Over	BW
Vicente-Pérez et al., 2015	México	2	96	Over	BW
Wallace et al., 1996	Reino Unido	1	19	Over	BW
Wallace et al., 1997	Reino Unido	1	26	Over	BW
Wallace et al., 1999	Reino Unido	3	30	Over	BW
Wallace et al., 2003	Reino Unido	1	14	Over	BW
Wallace et al., 2005	Reino Unido	1	31	Over	BW
Wallace et al., 2006	Reino Unido	1	18	Over	BW/TG
Wallace et al., 2018	Reino Unido	2	49	Over	BW/AG
Wallace et al., 2010	Reino Unido	2	34	Under/Over	BW/AG
Wallace et al., 2012	Reino Unido	2	53	Under/Over	BW/AG
Whorwood et al., 2001	Reino Unido	1	49	Under	BW/CRL
Yunusova et al., 2013	USA	2	85	Under/Over	BW

BW: peso fetal; CRL: comprimento de garupa; TG: circunferência torácica; AG: circunferência abdominal; HL: altura de garupa

Apêndice 3. Tabelas de subgrupos para peso e medidas morfométricas mensuradas durante a gestação e ao nascimento

Tabela 1 – Análise das comparações de subgrupo da subnutrição materna para peso fetal durante o segundo terço de gestação.

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I ² (%)	P grupo
<i>Geral</i>	37	-0.437	-0.739; -0.134	0.005	57.2	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	1	-0.575	-1.653; 0.502	-	-	-
Múltiparas	36	-0.464	-0.746; -0.121	0.006	58.4	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	17	-0.232	-0.694; 0.229	0.324	55.5	0.4713
Gemelar	6	-0.767	-1.669; 0.134	0.095	63.5	
Mista	14	-0.551	-1.014; -0.088	0.019	59.6	
<i>Sexo</i>						
Macho	4	0.073	-0.599; 0.746	0.831	6.40	0.303
Fêmea	3	-0.783	-2.534; 0.968	0.381	69.0	
Misto	30	-0.495	-0.830; -0.159	0.004	60.0	
<i>Nível de restrição (%)</i>						
50	23	-0.784	-1.223; -0.345	<0.001	60.8	0.021
60	4	-0.293	-0.687; 0.100	0.144	0.00	
70	6	0.316	-0.291; 0.924	0.307	27.0	
80	-	-	-	-	-	
Não definido	4	-0.045	-0.607; 0.697	0.892	23.8	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	13	-0.093	-0.435; 0.249	0.595	21.0	0.100
Segundo	1	-0.283	-1.304; 0.738	-	-	
Primeiro e segundo	23	-0.714	-1.167; -0.261	0.002	65.1	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	1	-0.283	-1.304; 0.738	-	-	0.344
30 – 59	27	-0.574	-0.983; -0.165	0.006	65.9	
60 – 89	8	-0.064	-0.457; 0.329	0.749	0.00	
90 – 110	1	-0.575	-1.653; 0.502	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 2 – Análise das comparações de subgrupo da subnutrição materna para peso fetal durante o terceiro terço de gestação.

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	54	-0.246	-0.396; -0.096	0.001	17.7	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	8	-0.521	-1.096; 0.054	0.076	50.1	0.306
Múltiparas	46	-0.210	-0.359; -0.061	0.006	7.80	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	29	-0.205	-0.438; 0.028	0.085	28.4	0.689
Gemelar	8	-0.183	-0.521; 0.154	0.287	0.00	
Mista	17	-0.335	-0.581; -0.088	0.008	17.5	
<i>Sexo</i>						
Macho	7	-0.376	-0.944; 0.192	0.194	57.6	0.898
Fêmea	3	-0.273	-1.451; 0.904	0.649	74.4	
Misto	44	-0.238	-0.387; -0.088	0.002	00.0	
<i>Nível de restrição (%)</i>						
40	1	0.031	-0.921; 0.983	-	-	0.751
45	3	0.078	-1.043; 1.199	0.892	46.7	
50	31	-0.271	-0.476; -0.065	0.009	20.0	
60	7	-0.199	-0.513; 0.114	0.212	8.60	
70	2	-0.576	-1.477; 0.325	0.210	0.00	
75	2	0.148	-0.654; 0.951	0.717	0.0	
85	2	0.136	-0.629; 0.901	0.728	0.00	
Não definido	6	-0.548	-1.121; 0.024	0.060	52.7	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	14	0.112	-0.154; 0.378	0.408	0.00	0.027
Segundo	6	-0.416	-0.822; -0.009	0.045	0.00	
Terceiro	6	-0.400	-0.787; -0.013	0.043	6.30	
Primeiro e segundo	18	-0.360	-0.654; -0.068	0.016	33.7	
Segundo e terceiro	5	-0.097	-0.563; 0.369	0.684	23.3	
Toda a gestação	5	-0.921	-1.631; -0.212	0.011	43.5	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	6	-0.332	-0.709; 0.045	0.084	0.00	0.018
30 – 59	25	-0.043	-0.237; 0.152	0.667	0.00	
60 – 89	8	-0.114	-0.449; 0.222	0.507	8.20	
90 – 119	13	-0.705	-1.065; -0.346	<0.001	29.1	
120 - 149	2	-1.129	-2.879; 0.622	0.206	73.9	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 3 – Análise das comparações de subgrupo da subnutrição materna para peso ao nascimento.

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I ² (%)	P grupo
<i>Geral</i>	86	-0.356	-0.481; -0.231	<0.001	53.5	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	14	-0.345	-0.566; -0.123	0.002	41.2	0.675
Multíparas	71	-0.355	-0.503; -0.206	<0.001	56.1	
Misto	1	-1.259	-3.268; 0.751	-	-	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	25	-0.327	-0.638; -0.015	0.039		0.010
Gemelar	37	-0.539	-0.748; -0.330	<0.001		
Mista	24	-0.149	-0.293; -0.006	0.040		
<i>Sexo</i>						
Macho	16	-0.412	-0.814; -0.011	0.044	61.6	0.321
Fêmea	15	-0.179	-0.427; 0.068	0.154	0.00	
Misto	55	-0.398	-0.551; -0.244	<0.01	60.5	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
50	49	-0.291	-0.471; -0.109	0.001	43.6	0.597
60	20	-0.402	-0.611; -0.194	<0.001	41.7	
70	3	-0.646	-1.922; 0.629	0.320	93.1	
75	4	-0.372	-0.831; 0.088	0.112	70.4	
80	1	-0.032	-0.472; 0.405	-	-	
Não definido	9	-0.529	-0.916; -0.143	0.007	56.9	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	20	-0.019	-0.164; 0.125	0.788	0.00	<0.001
Segundo	3	-1.051	-2.261; 0.159	0.088	72.4	
Terceiro	18	-0.606	-0.935; -0.278	<0.001	54.2	
Primeiro e segundo	27	-0.136	-0.323; 0.051	0.155	36.4	
Segundo e terceiro	7	-1.050	-1.642; -0.458	<0.001	77.3	
Toda a gestação	9	-0.666	-0.913; -0.418	<0.001	0.00	
Não definido	2	-0.218	-1.295; 0.859	0.691	43.0	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	3	-0.108	-0.375; 0.159	0.429	0.00	0.014
30 – 59	52	-0.247	-0.408; -0.086	0.003	43.5	
60 – 89	10	-0.559	-1.041; -0.076	0.023	84.5	
90 – 119	16	-0.537	-0.722; -0.352	<0.001	0.00	
120 – 149	3	-0.864	-1.315; -0.413	<0.001	0.00	
Não definido	2	-0.218	-1.296; 0.859	0.691	43.0	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 4 – Análises das comparações de subgrupo da subnutrição materna para comprimento da garupa fetal durante o segundo terço da gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	26	-0.359	-0.664; -0.055	0.020	45.5	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	-	-	-	-	-	-
Multíparas	26	-0.359	-0.664; -0.055	0.020	45.5	-
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	14	-0.167	-0.561; 0.227	0.405	28.9	0.349
Gemelar	6	-0.827	-1.659; 0.006	0.052	56.5	
Mista	6	-0.413	-0.997; 0.172	0.166	63.3	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	0.448
Fêmea	2	-1.331	-3.922; 1.259	0.314	76.2	
Misto	24	-0.321	-0.624; -0.018	0.038	73.3	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
50	14	-0.903	-1.346; -0.459	<0.001	39.3	<0.001
60	4	0.082	-0.307; 0.471	0.679	0.00	
70	4	0.476	-0.119; 1.072	0.117	0.00	
80	-	-	-	-	-	
Não definido	4	-0.138	-0.712; 0.434	0.635	0.00	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	9	0.107	-0.309; 0.523	0.613	30.1	0.020
Segundo	1	0.000	-1.014; 1.014	-	-	
Primeiro e segundo	16	-0.682	-1.066; -0.289	<0.001	36.7	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	1	0.000	-1.014; 1.014	-	-	0.435
30 – 59	19	-0.488	-0.908; -0.068	0.023	58.7	
60 – 89	6	-0.134	-0.568; 0.299	0.542	0.00	
90 – 110	-	-	-	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 5 – Análises das comparações de subgrupo da subnutrição materna para comprimento da garupa fetal durante o terceiro terço da gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	20	-0.169	-0.398; 0.059	0.147	18.4	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	2	-1.888	-2.832; -0.944	<0.001	0.00	<0.001
Multíparas	18	-0.071	-0.281; 0.138	5.048	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	13	-0.319	-0.657; 0.019	0.064	29.2	0.349
Gemelar	3	0.153	-0.396; 0.701	0.584	40.0	
Mista	4	-0.137	-0.558; 0.284	0.524	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	
Misto	20	-0.169	-0.398; 0.059	0.147	18.4	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
40	1	-0.303	-1.263; 0.656	-	-	0.624
50	8	-0.065	-0.358; 0.229	0.666	0.00	
60	1	-0.094	-0.912; 0.725	-	-	
70	-	-	-	-	-	
75	2	0.228	-0.577; 1.031	0.580	0.00	
85	2	0.026	-0.729; 0.782	0.945	0.00	
Não definido	6	-0.680	-1.395; 0.035	0.062	66.1	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	4	-0.005	-0.419; 0.401	0.979	0.00	0.393
Segundo	1	-0.974	-1.966; 0.018	0.054	-	
Terceiro	3	-0.195	-0.701; 0.310	0.449	0.00	
Primeiro e segundo	10	-0.068	-0.407; 0.271	0.692	19.7	
Toda a gestação	2	-0.989	-2.899; 0.017	0.309	82.5	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	4	-0.199	-0.673; 0.274	0.408	18.7	0.095
30 – 59	7	-0.045	-0.365; 0.277	0.785	0.00	
60 – 89	4	-0.098	-0.579; 0.383	0.689	0.00	
90 – 119	4	-0.286	-1.088; 0.517	0.485	54.7	
120 - 149	1	-2.049	-3.428; -0.671	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 6 – Análise das comparações de subgrupo da subnutrição materna para comprimento de garupa ao nascimento

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	25	0.071	-0.055; 0.198	0.269	0.00	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	6	-0.081	-0.268; 0.106	0.396	0.00	0.064
Múltiparas	18	0.207	0.035; 0.379	0.018	0.00	
Misto	1	-0.567	-2.258; 1.124	-	-	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	6	0.636	0.263; 1.008	<0.001	0.00	0.005
Gemelar	9	0.088	-0.182; 0.358	0.523	0.00	
Mista	10	-0.032	-0.186; 0.123	0.689	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	3	0.376	-0.094; 0.847	0.117	0.00	0.362
Fêmea	5	0.156	-0.262; 0.574	0.464	0.00	
Misto	17	0.036	-0.102; 0.174	0.612	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
50	14	0.324	0.076; 0.571	0.010	0.00	0.108
60	8	-0.063	-0.266; 0.140	0.544	0.00	
75	2	0.000	-0.306; 0.572	0.999	0.00	
80	1	0.133	-0.244; 0.244	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	9	0.085	-0.128; 0.298	0.433	0.00	0.302
Segundo	-	-	-	-	-	
Terceiro	4	0.046	-0.329; 0.422	0.808	0.00	
Primeiro e segundo	8	0.259	-0.031; 0.549	0.080	28.9	
Segundo e terceiro	2	-0.267	-0.638; 0.104	0.158	0.00	
Toda a gestação	2	0.033	-0.543; 0.609	0.911	0.00	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	0.226
30 – 59	19	0.178	0.009; 0.345	0.038	0.00	
60 – 89	2	0.000	-0.243; 0.244	0.999	0.00	
90 – 119	3	-0.180	-0.517; 0.156	0.293	0.00	
120 – 149	1	-0.172	-0.998; 0.654	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 7 – Análises das comparações de subgrupo da subnutrição materna para circunferência torácica fetal durante o segundo terço da gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	7	-0.250	-0.645; 0.144	0.213	0.00	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas						-
Múltiparas	7	-0.250	-0.645; 0.144	0.213	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	5	-0.369	-0.898; 0.161	0.172	0.00	
Gemelar	1	-0.167	-1.149; 0.815	0.737	-	-
Mista	1	-0.066	-0.807; 0.675	0.861	-	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	
Fêmea	-	-	-	-	-	-
Misto	7	-0.250	-0.645; 0.144	0.213	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
50	-	-	-	-	-	
60	2	-0.103	-0.694; 0.489	0.733	0.00	0.779
70	1	-0.208	-1.529; 1.113	-	-	
80	-	-	-	-	-	
Não definido	4	-0.399	-0.978; 0.178	0.175	0.00	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	1	-0.167	-1.149; 0.815	-	-	
Segundo	1	-1.028	-2.129; 0.073	-	-	-
Primeiro e segundo	5	-0.129	-0.597; 0.339	0.589	0.00	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	1	-1.028	-2.129; 0.073	-	-	
30 – 59	1	-0.167	-1.149; 0.815	-	-	-
60 – 89	5	-0.129	-0.597; 0.339	0.589	0.00	
90 – 119	-	-	-	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 8 – Análises das comparações de subgrupo da subnutrição materna para circunferência torácica fetal durante o terceiro terço da gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
Geral	6	-0.159	-0.529; 0.212	0.401	0.00	
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	-	-	-	-	-	-
Multíparas	6	-0.159	-0.529; 0.212	0.401	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	4	-0.229	-0.956; 0.498	0.518	38.9	
Gemelar	1	-0.211	-0.849; 0.428	-	-	-
Mista	1	-0.101	-0.919; 0.718	-	-	-
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	-
Misto	6	-0.159	-0.529; 0.212	0.401	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
50	-	-	-	-	-	-
60	1	-0.101	-0.919; 0.718	-	-	-
70	1	-2.164	-4.037; -0.291	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-
Não definido	4	-0.071	-0.919; 0.718	0.745	0.00	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	2	-0.109	-0.640; 0.421	0.686	0.00	
Segundo	1	0.000	-0.924; 0.924	-	-	0.854
Terceiro	-	-	-	-	-	-
Primeiro e segundo	1	0.000	-1.132; 1.132	-	-	-
Toda a gestação	2	-0.953	-2.945; 1.038	0.348	74.5	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	2	-0.143	-0.668; 0.383	0.595	0.00	
30 – 59	1	0.116	-0.837; 1.069	0.810	-	0.812
60 – 89	1	0.000	-1.132; 1.132	1.000	-	-
90 – 119	2	-0.954	-2.945; 1.038	0.348	74.5	
120 - 149	-	-	-	-	-	-

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 9 – Análise das comparações de subgrupo da subnutrição materna para circunferência torácica ao nascimento

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	15	-0.138	-0.308; 0.032	0.112	0.00	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	4	-0.204	-0.532; 0.051	0.106	0.00	0.396
Múltiparas	11	-0.085	-0.294; 0.124	0.424	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	3	-0.157	-0.870; 0.556	0.666	0.00	0.997
Gemelar	5	-0.129	-0.468; 0.211	0.457	0.00	
Mista	7	-0.139	-0.345; 0.066	0.185	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	0.835
Fêmea	2	-0.249	-1.339; 0.840	0.653	53.9	
Misto	13	-0.132	-0.307; 0.042	0.137	0.00	
<i>Nível de restrição (%)</i>						
50	6	-0.082	-0.565; 0.401	0.738	0.00	0.943
60	8	-0.135	-0.334; 0.064	0.182	0.00	
70	-	-	-	-	-	
80	1	-0.195	-0.634; 0.244	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	3	0.009	-0.262; 0.279	0.950	0.00	0.620
Segundo	-	-	-	-	-	
Terceiro	3	-0.138	-0.524; 0.248	0.482	0.00	
Primeiro e segundo	4	-0.158	-0.760; 0.445	0.608	0.00	
Segundo e terceiro	3	-0.351	-0.692; -0.009	0.043	0.00	
Toda a gestação	3	-0.171	-0.747; 0.405	0.559	0.00	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	0.393
30 – 59	10	-0.054	-0.262; 0.154	0.611	0.00	
60 – 89	-	-	-	-	-	
90 – 119	4	-0.309	-0.623; 0.004	0.053	0.00	
120 – 149	1	-0.267	-1.096; 0.561	0.527	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 10 – Análises das comparações de subgrupo da subnutrição materna para circunferência abdominal fetal durante o segundo terço da gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	5	-0.583	-1.059; -0.107	0.016	0.00	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas						-
Multíparas	5	-0.583	-1.059; -0.107	0.016	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	2	-0.226	-0.984; 0.531	0.558	0.00	0.494
Gemelar	2	-0.821	-1.621; -0.022	0.044	0.00	
Mista	1	-0.812	-1.767; 0.144	-	-	
<i>Sexo</i>						
Macho						-
Fêmea						-
Misto	5	-0.583	-1.059; -0.107	0.016	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
50	3	-0.520	-1.147; 0.107	0.103	0.00	
60	1	-0.919	-1.966; 0.127	-	-	-
70	-	-	-	-	-	-
80	-	-	-	-	-	-
Não definido	1	-0.429	-1.459; 0.601	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	3	-0.539	-1.189; 0.111	0.104	0.00	-
Segundo	1	-0.429	-1.459; 0.601	-	-	
Primeiro e segundo	1	-0.812	-1.767; 0.144	-	-	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	1	-0.429	-1.459; 0.601	-	-	
30 – 59	4	-0.626	-1.163; -0.088	0.022	0.00	-
60 – 89	-	-	-	-	-	
90 – 119	-	-	-	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 11 – Análises das comparações de subgrupo da subnutrição materna para circunferência abdominal fetal durante o terceiro terço da gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	12	0.111	-0.167; 0.388	0.433	0.00	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	1	-0.169	-1.186; 0.848	-	-	-
Múltiparas	11	0.134	-0.155; 0.422	0.364	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	9	0.157	-0.179; 0.494	0.358	0.00	0.946
Gemelar	2	0.048	-0.934; 1.031	0.923	67.6	
Mista	1	-0.001	-1.048; 1.047	-	-	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	
Misto	12	0.111	-0.167; 0.388	0.433	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
40	1	0.607	-0.373; 1.588	-	-	0.925
50	5	0.064	-0.423; 0.552	0.795	34.4	
60	1	-0.169	-1.186; 0.848	-	-	
70	-	-	-	-	-	
75	2	0.067	-0.734; 0.867	0.870	0.00	
85	2	0.191	-0.569; 0.952	0.622	0.00	
Não definido	1	0.211	-0.716; 1.138	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	2	0.603	-0.079; 1.285	0.083	0.00	0.371
Segundo	1	0.211	-0.716; 1.138	-	-	
Terceiro	-	-	-	-	-	
Primeiro e segundo	6	0.074	-0.318; 0.466	0.712	3.49	
Segundo e terceiro	3	-0.184	-0.747; 0.378	0.521	1.23	
Toda a gestação	-	-	-	-	-	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	3	-0.052	-0.597; 0.494	0.853	0.00	0.208
30 – 59	3	0.588	0.061; 1.115	0.028	0.00	
60 – 89	4	-0.136	-0.609; 0.337	0.573	0.00	
90 – 119	2	0.667	-0.734; 0.867	0.870	0.00	
120 - 149	-	-	-	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 12 – Análise das comparações de subgrupo da subnutrição materna para circunferência abdominal ao nascimento

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	10	-0.187	-0.586; 0.213	0.360	44.1	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	2	-0.687	-1.251; -0.123	0.017	13.6	0.051
Múltiparas	8	0.014	-0.406; 0.434	0.946	28.1	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	7	-0.342	-0.849; 0.164	0.185	47.7	0.127
Gemelar	3	0.209	-0.286; 0.703	0.408	0.00	
Mista	-	-	-	-	-	
<i>Sexo</i>						
Macho	2	0.296	-0.264; 0.856	0.301	0.00	0.068
Fêmea	4	-0.169	-0.974; 0.636	0.680	61.4	
Misto	4	-0.565	-1.031; -0.099	0.017	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
50	8	0.014	-0.406; 0.434	0.947	28.1	0.051
60	-	-	-	-	-	
75	2	-0.687	-1.251; -0.123	0.017	13.6	
80	-	-	-	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	4	0.131	-0.282; 0.545	0.533	0.00	0.072
Segundo	-	-	-	-	-	
Terceiro	-	-	-	-	-	
Primeiro e segundo	4	-0.173	-1.170; 0.825	0.734	58.8	
Segundo e terceiro	-	-	-	-	-	
Toda a gestação	2	-0.687	-1.251; -0.123	0.017	13.6	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	0.051
30 – 59	8	0.014	-0.406; 0.434	0.947	28.1	
60 – 89	-	-	-	-	-	
90 – 119	-	-	-	-	-	
120 – 149	2	-0.687	-1.251; -0.123	0.017	13.6	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 13 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para peso fetal durante o segundo terço de gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	9	0.527	0.196; 0.858	0.002	18.7	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	5	0.446	-0.028; 0.920	0.065	17.4	0.616
Multíparas	4	0.629	0.095; 1.164	0.021	38.0	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	5	0.446	-0.028; 0.920	0.065	17.4	0.499
Gemelar	3	0.807	0.128; 1.486	0.019	44.7	
Mista	1	0.198	-0.594; 0.990	-	-	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	
Misto	9	0.527	0.196; 0.858	0.002	18.7	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
140	1	0.198	-0.594; 0.990	-	-	0.160
150	1	1.764	0.585; 2.944	-	-	
200	3	0.263	-0.842; 1.368	0.641	57.5	
225	-	-	-	-	-	
Não definido	4	0.477	0.097; 0.856	0.014	0.00	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	-	-	-	-	-	-
Segundo	-	-	-	-	-	
Terceiro	-	-	-	-	-	
Primeiro e segundo	9	0.527	0.196; 0.858	0.002	18.7	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	-
30 – 59	1	1.764	0.585; 2.943	-	-	
60 – 89	7	0.478	0.174; 0.782	0.02	0.00	
90 – 119	1	-1.926	-4.380; 0.527	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I^2 = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 14 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para peso fetal durante o terceiro terço de gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I ² (%)	P grupo
<i>Geral</i>	33	-0.418	-0.739; -0.096	0.011	76.9	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	12	-1.534	-1.852; -1.216	<0.001	2.80	<0.001
Multíparas	21	0.089	-0.178; 0.358	0.511	57.4	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	16	-1.082	-1.569; -0.595	<0.001	70.5	<0.001
Gemelar	4	0.669	0.143; 1.194	0.012	53.0	
Mista	13	-0.019	-0.237; 0.200	0.867	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	1	-0.383	-1.359; 0.594	0.443	-	-
Fêmea	1	-0.878	-2.149; 0.394	0.176	-	
Misto	31	-0.408	-0.745; -0.071	0.017	78.2	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
140	1	-0.179	-1.017; 0.658	-	-	<0.001
150	10	0.108	-0.149; 0.365	0.412	0.00	
200	11	-1.502	-1.873; -1.301	<0.001	10.7	
225	1	-1.408	-2.114; -0.702	-	-	
Não definido	10	0.031	-0.513; 0.574	0.911	79.5	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	2	0.212	-0.378; 0.802	0.481	0.00	0.017
Segundo	3	0.183	-0.301; 0.668	0.457	0.00	
Terceiro	3	0.053	-0.448; 0.533	0.837	0.00	
Primeiro e segundo	6	-0.305	-0.676; 0.065	0.106	0.00	
Segundo e terceiro	3	0.437	-0.203; 1.077	0.181	46.1	
Toda a gestação	16	-0.906	-1.493; -0.318	0.002	86.5	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	4	-0.268	-1.159; 0.622	0.555	71.5	<0.001
30 – 59	5	0.134	-0.254; 0.522	0.498	0.00	
60 – 89	6	-0.392	-1.241; 0.456	0.365	80.9	
90 – 119	11	0.114	-0.258; 0.522	0.547	53.1	
120 - 149	7	-1.642	-1.987; 0.522	<0.001	0.00	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 15 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para peso ao nascimento

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	45	-0.282	-0.503; -0.062	0.012	86.6	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	19	-1.224	-1.716; -0.733	<0.001	83.8	<0.001
Múltiparas	25	0.196	-0.016; 0.407	0.070	82.9	
Misto	1	-0.224	-1.839; 1.391	-	-	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	18	-1.024	-1.719; -0.329	0.003	90.4	0.019
Gemelar	10	0.088	-0.337; 0.513	0.683	85.1	
Mista	17	-0.022	-0.225; 0.181	0.829	73.3	
<i>Sexo</i>						
Macho	2	-1.774	-5.385; 1.836	0.335	86.2	0.569
Fêmea	3	-0.671	-2.034; 0.691	0.334	89.2	
Misto	40	-0.212	-0.437; 0.012	0.063	86.2	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
<135	5	0.198	-0.415; 0.074	0.314	38.0	<0.001
140	8	-0.1704	-0.188; 0.584	0.171	8.20	
150	2	0.035	-0.458; 0.528	0.889	0.00	
175	2	0.937	0.249; 1.625	0.007	0.00	
200	13	-1.084	-1.690; -0.477	<0.001	84.9	
225	2	-2.888	-4.189; -1.587	<0.001	53.3	
Não definido	13	0.047	0.288; 0.382	0.783	92.0	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	5	0.047	-0.162; 0.255	-	-	<0.001
Segundo	1	-0.553	-0.947; -0.159	0.005	0.00	
Terceiro	8	0.046	-0.209; 0.302	0.722	27.0	
Primeiro e segundo	2	0.937	0.249; 1.625	0.007	0.00	
Segundo e terceiro	6	-0.162	-0.658; 0.333	0.519	70.9	
Toda a gestação	23	-0.694	-1.072; -0.317	<0.001	92.2	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	1	-0.064	-0.375; 0.247	-	-	0.002
30 – 59	15	0.085	-0.135; 0.304	0.451	46.4	
60 – 89	2	0.567	-0.424; 1.558	0.262	76.0	
90 – 119	14	-0.033	-0.345; 0.279	0.837	88.6	
120 – 149	13	-1.608	-2.413; -0.803	<0.001	87.3	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 16 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para comprimento de garupa fetal durante o segundo terço de gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	8	0.334	-0.301; 0.968	0.302	69.8	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	3	-0.381	-1.167; 0.405	0.342	79.7	0.068
Múltiparas	5	0.688	-0.148; 1.526	0.106	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	3	-0.381	-1.167; 0.405	0.342	0.00	0.229
Gemelar	2	2.324	-0.878; 5.527	0.155	90.8	
Mista	3	0.043	-0.397; 0.43	0.484	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	
Misto	8	0.334	-0.301; 0.968	0.302	69.8	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
140	1	0.027	-0.763; 0.816	-	-	0.085
150	3	1.129	-0.538; 2.796	0.184	88.5	
200	3	-0.381	-1.167; 0.405	0.342	0.00	
225	-	-	-	-	-	
Não definido	1	0.803	0.156; 1.450	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	1	-0.345	-1.676; 0.987	-	-	0.275
Segundo	2	-0.151	-0.798; 0.498	0.648	0.00	
Primeiro e segundo	5	0.705	-0.232; 1.642	0.140	79.3	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	0.448
30 – 59	4	0.684	-0.876; 2.243	0.390	84.2	
60 – 89	3	0.392	-0.085; 0.869	0.108	22.8	
90 – 119	1	-0.516	-1.947; 0.915	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 17 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para comprimento de garupa fetal durante o terceiro terço de gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	13	0.035	-0.263; 0.333	0.817	47.9	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	2	-1.376	-2.124; -0.628	<0.001	0.00	<0.001
Multíparas	11	0.211	-0.008; 0.431	0.059	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	3	-0.848	-1.891; 0.195	0.111	64.9	0.128
Gemelar	3	0.374	-0.184; 0.932	0.189	54.9	
Mista	7	0.122	-0.159; 0.404	0.393	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	
Misto	13	0.035	-0.263; 0.333	0.817	47.9	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
140	1	-0.003	-0.838; 0.833	-	-	0.001
150	6	0.149	-0.174; 0.472	0.365	0.00	
200	2	-1.376	-2.124; -0.628	<0.001	0.00	
225	-	-	-	-	-	
Não definido	4	0.308	-0.103; 0.718	0.141	38.5	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	1	0.077	-0.577; 0.730	-	-	0.434
Segundo	1	0.496	-0.239; 1.230	-	-	
Terceiro	2	0.113	-0.494; 0.719	0.716	0.00	
Primeiro e segundo	3	0.330	-0.308; 0.969	0.311	61.4	
Segundo e terceiro	2	0.147	-0.336; 0.630	0.551	0.00	
Toda a gestação	4	-0.612	-1.309; 0.165	0.122	64.0	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	2	0.112	-0.445; 0.668	0.694	0.00	0.003
30 – 59	2	0.283	-0.238; 0.804	0.872	0.00	
60 – 89	2	0.044	-0.495; 0.583	0.286	0.00	
90 – 119	5	0.266	-0.096; 0.628	0.149	25.0	
120 – 149	2	-1.376	-2.124; -0.628	<0.001	0.00	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I^2 = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 18 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para comprimento de garupa ao nascimento

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	10	0.192	0.016; 0.368	0.033	22.4	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	3	-0.027	-0.346; 0.292	0.866	0.00	0.297
Múltiparas	6	0.268	0.069; 0.467	0.008	22.9	
Misto	1	0.391	-1.253; 2.035	-	-	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	-	-	-	-	-	0.956
Gemelar	3	0.176	-0.200; 0.553	0.359	0.00	
Mista	7	0.164	-0.055; 0.383	0.141	37.5	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	
Misto	10	0.192	0.016; 0.368	0.033	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
<130	2	0.053	-0.371; 0.476	0.807	0.00	0.058
140	4	0.024	-0.312; 0.361	0.887	8.80	
150	-	-	-	-	-	
200	3	0.121	-0.170; 0.411	0.416	0.00	
Não definido	1	0.437	0.259; 0.615	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	3	0.121	-0.170; 0.411	0.416	0.00	0.029
Segundo	-	-	-	-	0.00	
Terceiro	2	0.053	-0.371; 0.476	0.807	0.00	
Primeiro e segundo	-	-	-	-	0.00	
Segundo e terceiro	2	-0.102	-0.479; 0.277	0.599	0.00	
Toda a gestação	3	0.426	0.256; 0.597	<0.001	0.00	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	0.804
30 – 59	5	0.099	-0.141; 0.339	0.419	0.00	
60 – 89	-	-	-	-	-	
90 – 119	4	0.218	-0.154; 0.589	0.252	60.3	
120 – 149	1	-0.043	-0.882; 0.796	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 19 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para circunferência torácica fetal durante o segundo terço de gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	4	0.229	-0.155; 0.613	0.243	10.6	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	-	-	-	-	-	-
Multíparas	4	0.229	-0.155; 0.613	0.243	10.6	-
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	-	-	-	-	-	-
Gemelar	1	0.730	0.088; 0.442	-	-	-
Mista	3	0.003	-0.436; 0.442	0.989	0.00	-
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	-
Misto	4	0.229	-0.155; 0.613	0.243	10.6	-
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
140	2	0.009	-0.780; 0.799	0.999	0.00	-
150	1	0.000	-0.529; 0.528	-	-	-
200	-	-	-	-	-	-
Não definido	1	0.730	0.088; 1.373	-	-	-
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	-	-	-	-	-	-
Segundo	1	0.000	-0.741; 0.741	-	-	-
Primeiro e segundo	3	0.289	-0.210; 0.788	0.257	29.8	-
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	-
30 – 59	1	0.000	-0.741; 0.741	-	-	-
60 – 89	3		-0.210; 0.788	0.257	29.8	-
90 – 119	-	-	-	-	-	-

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I^2 = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 20 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para circunferência torácica fetal durante o terceiro terço de gestação

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	10	0.190	-0.034; 0.415	0.097	0.0	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	-	-	-	-	-	-
Múltiparas	10	0.190	-0.034; 0.415	0.097	0.0	-
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	-	-	-	-	-	-
Gemelar	3	0.272	-0.317; 0.862	0.365	59.8	0.703
Mista	7	0.146	-0.136; 0.427	0.311	0.00	-
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	-
Misto	10	0.190	-0.034; 0.415	0.097	0.0	-
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
140	1	-0.010	-0.846; 0.826	-	-	-
150	5	0.149	-0.191; 0.489	0.389	0.00	0.832
200	-	-	-	-	-	-
Não definido	4	0.259	-0.156; 0.673	0.221	39.8	-
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	1	0.000	-0.653; 0.653	-	-	-
Segundo	1	0.500	-0.235; 1.235	-	-	-
Terceiro	-	-	-	-	-	0.759
Primeiro e segundo	1	-0.137	-0.922; 0.649	-	-	-
Segundo e terceiro	3	0.118	-0.287; 0.523	0.566	0.00	-
Toda a gestação	4	0.272	-0.189; 0.734	0.248	39.0	-
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	1	0.000	-0.653; 0.653	-	-	-
30 – 59	2	0.392	-0.130; 0.915	0.141	0.00	0.749
60 – 89	2	0.035	-0.504; 0.574	0.898	0.00	-
90 – 119	5	0.203	-0.175; 0.581	0.293	31.1	-
120 – 149	-	-	-	-	-	-

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 21 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para circunferência torácica ao nascimento

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	10	-0.007	-0.264; 0.251	0.959	60.8	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	4	-0.419	-1.019; 0.181	0.171	70.4	0.036
Multíparas	6	0.241	0.098; 0.383	<0.001	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	1	-2.036	-3.232; -0.840	-	-	0.002
Gemelar	2	0.207	-0.382; 0.795	0.491	43.5	
Mista	7	0.099	-0.096; 0.295	0.317	25.9	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	-
Misto	10	-0.007	-0.264; 0.251	0.957	60.8	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
120	1	-0.010	-0.448; 0.428	-	-	0.089
140	4	-0.048	-0.418; 0.322	0.800		
150	-	-	-	-	-	
200	4	-0.247	-0.850; 0.567	0.422		
Não definido	1	0.322	0.145; 0.498	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	3	0.074	-0.217; 0.364	0.619	0.619	
Segundo	-	-	-	-	-	
Terceiro	1	-0.010	-0.448; 0.428	-	-	0.671
Primeiro e segundo	-	-	-	-	-	
Segundo e terceiro	2	-0.222	-0.601; 0.157	0.251	0.251	
Toda a gestação	4	-0.138	-0.934; 0.658	0.734	81.1	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	
30 – 59	4	0.048	-0.194; 0.290	0.697		0.003
60 – 89	-	-	-	-	-	
90 – 119	5	0.100	-0.229; 0.429	0.551		
120 – 149	1	-2.036	-3.232; -0.840	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

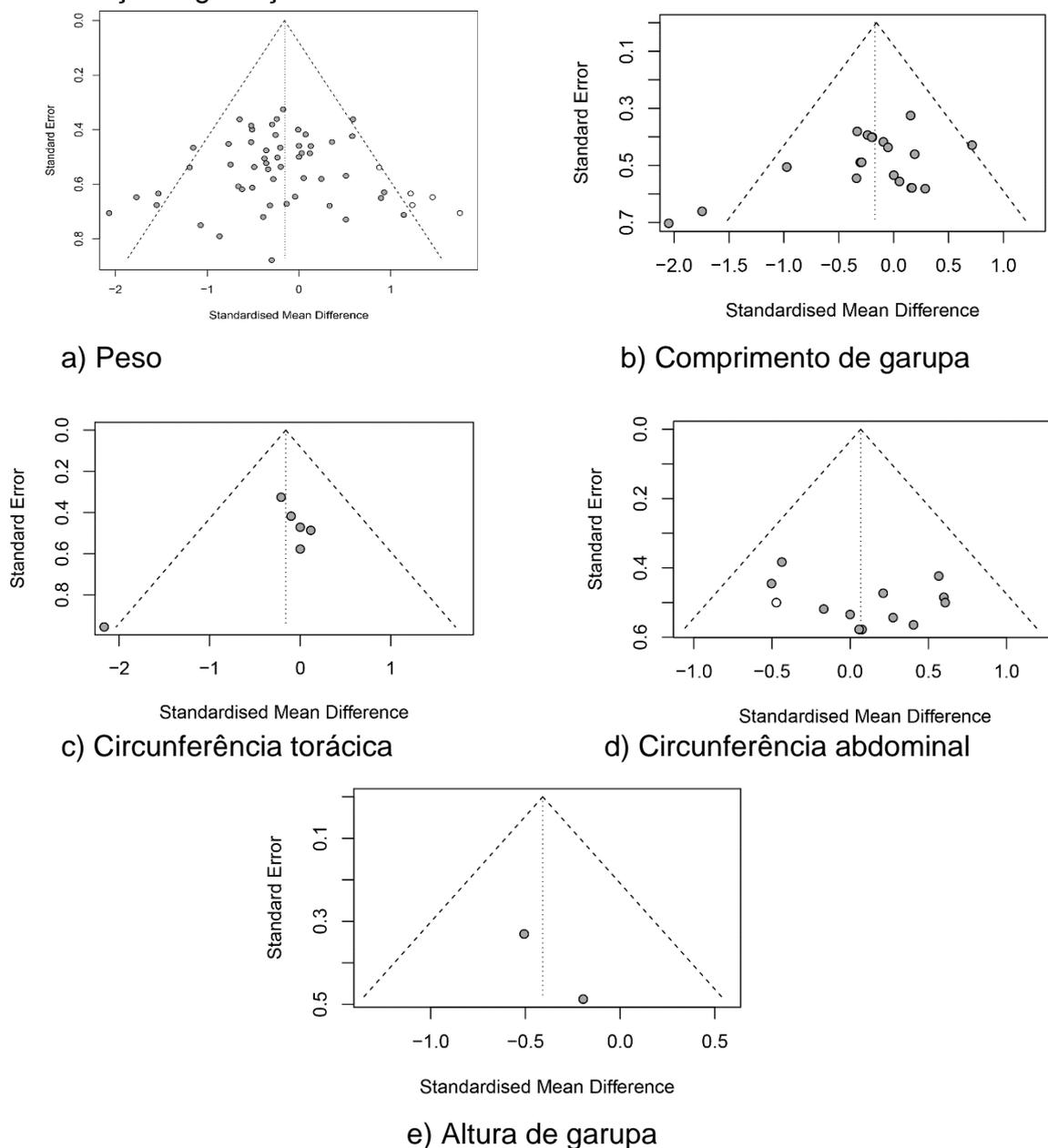
Tabela 22 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para circunferência abdominal ao nascimento

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	4	-1.268	-2.007; -0.528	0.001	62.9	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	1	0.061	-0.531; 0.653	-	-	-
Multíparas	3	0.153	-0.112; 0.419	0.258	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	-	-	-	-	-	-
Gemelar	1	0.044	-0.399; 0.483	-	-	-
Mista	3	0.179	-0.112; 0.470	0.228	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	-
Fêmea	-	-	-	-	-	-
Misto	4	0.138	-0.105; 0.380	0.265	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
120	1	0.044	-0.399; 0.483	-	-	-
150	-	-	-	-	-	-
200	3	0.179	-0.112; 0.470	0.228	0.00	
Não definido	-	-	-	-	-	-
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	3	0.179	-0.112; 0.470	0.228	0.00	-
Segundo	-	-	-	-	-	-
Terceiro	1	0.044	-0.399; 0.483	-	-	-
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	-
30 – 59	4	0.138	-0.105; 0.380	0.265	0.00	-
60 – 89	-	-	-	-	-	-
90 – 119	-	-	-	-	-	-
120 – 149	-	-	-	-	-	-

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

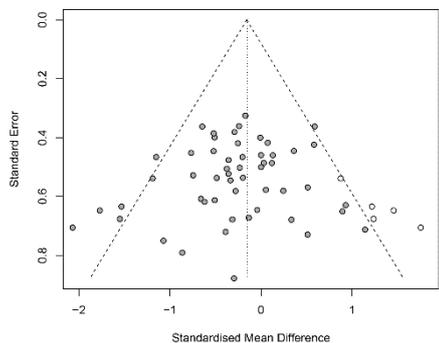
Apêndice 4. Gráficos de funil para peso e medidas morfométricas medidas durante a gestação e ao nascimento;

Figura 1 – Gráfico de funil para peso e medidas morfométricas medidas durante o terceiro terço de gestação de ovelhas subnutridas.

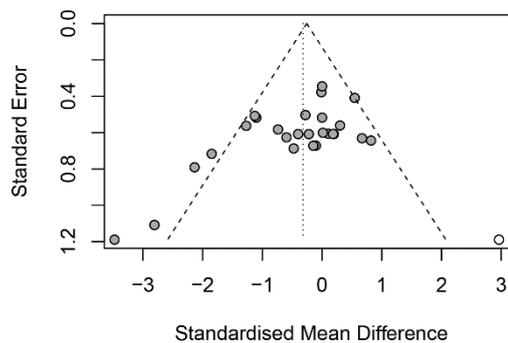


Nota: círculos vazados representam os estudos que foram imputados pelo método de trim e fill.

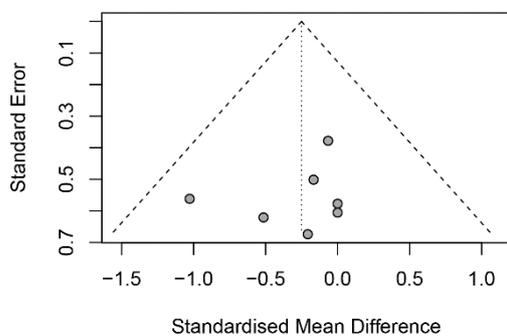
Figura 2 – Gráfico de funil para peso e medidas morfométricas medidas durante o segundo terço de gestação de ovelhas subnutridas.



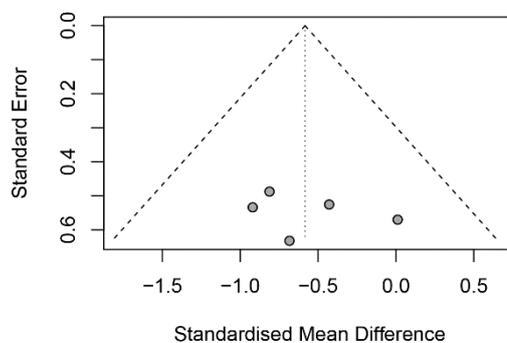
a) Peso



b) Comprimento de garupa



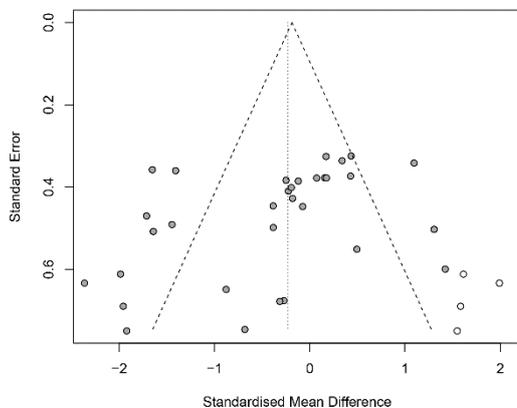
c) Circunferência torácica



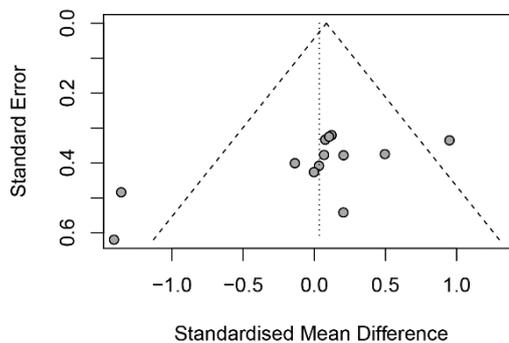
d) Circunferência abdominal

Nota: círculos vazados representam os estudos que foram imputados pelo método de trim e fill.

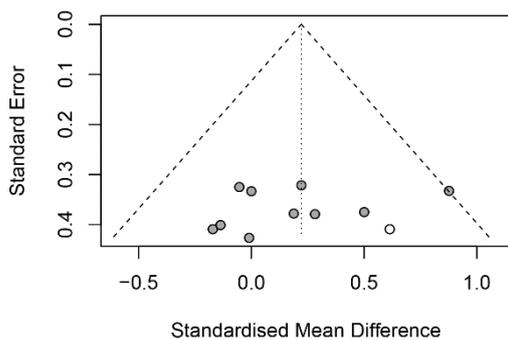
Figura 3 – Gráfico de funil para peso e medidas morfométricas medidas durante o terceiro terço de gestação de ovelhas sobrealimentadas.



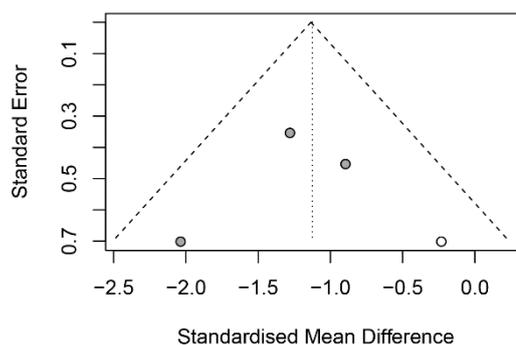
a) Peso



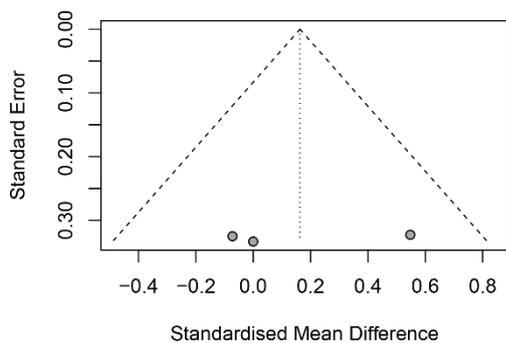
b) Comprimento de garupa



c) Circunferência torácica



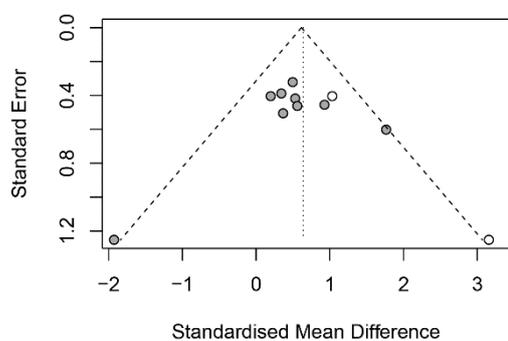
d) Circunferência abdominal



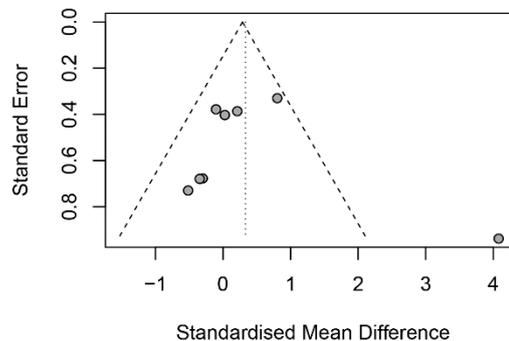
e) Altura de garupa

Nota: círculos vazados representam os estudos que foram imputados pelo método de trim e fill.

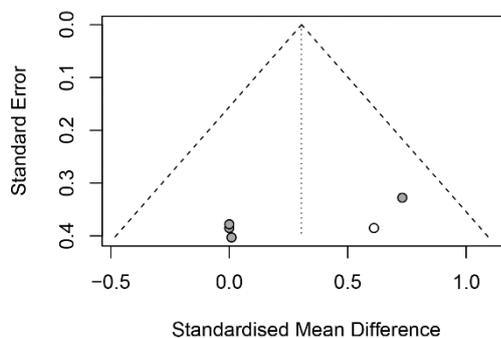
Figura 4 – Gráfico de funil para peso e medidas morfométricas medidas durante o segundo terço de gestação de ovelhas sobrealimentadas.



a) Peso



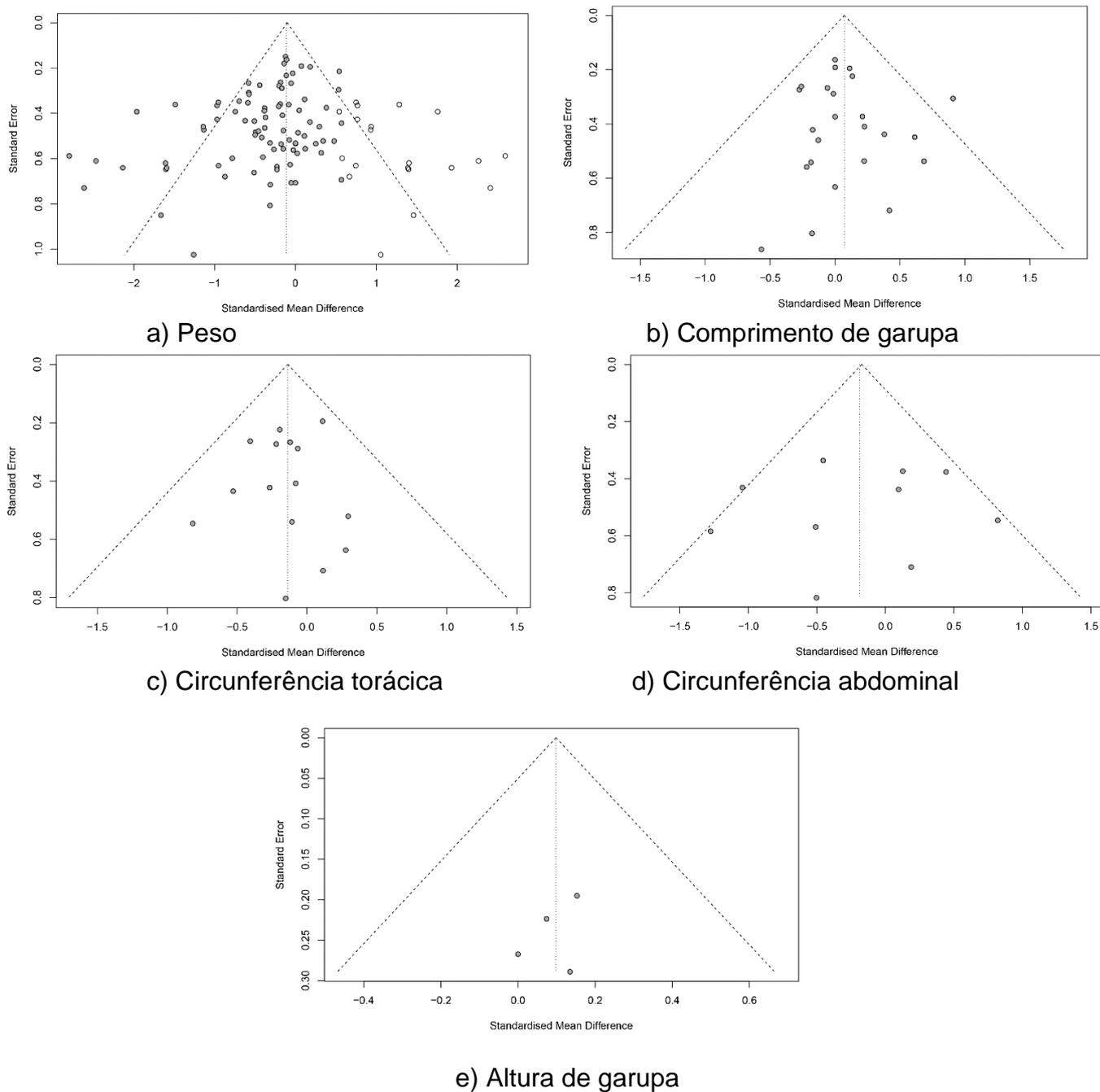
b) Comprimento de garupa



c) Circunferência torácica

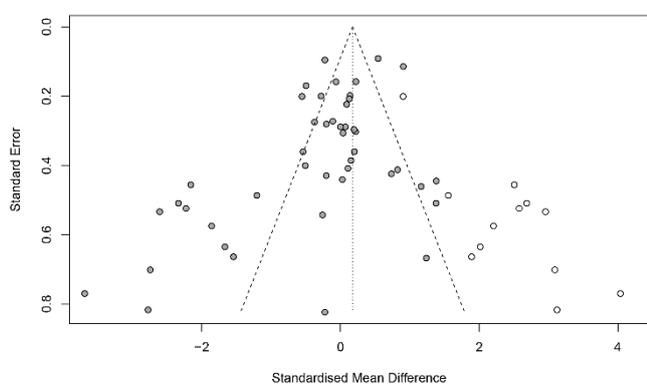
Nota: círculos vazados representam os estudos que foram imputados pelo método de trim e fill.

Figura 5 – Gráfico de funil para peso e medidas morfométricas medidas ao nascimento para cordeiros filhos de mães subnutridas.

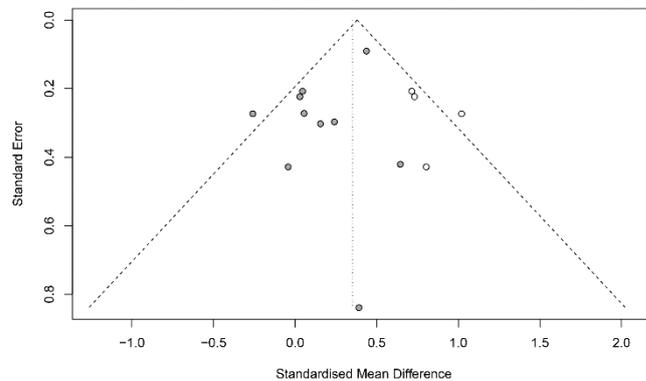


Nota: círculos vazados representam os estudos que foram imputados pelo método de trim e fill.

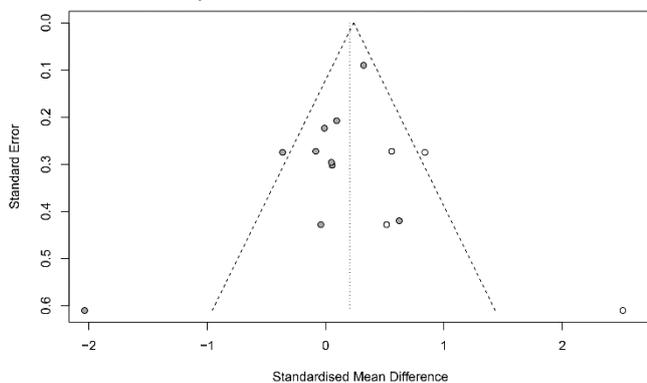
Figura 6 – Gráfico de funil para peso e medidas morfométricas medidas ao nascimento para cordeiros filhos de mães sobrealimentadas.



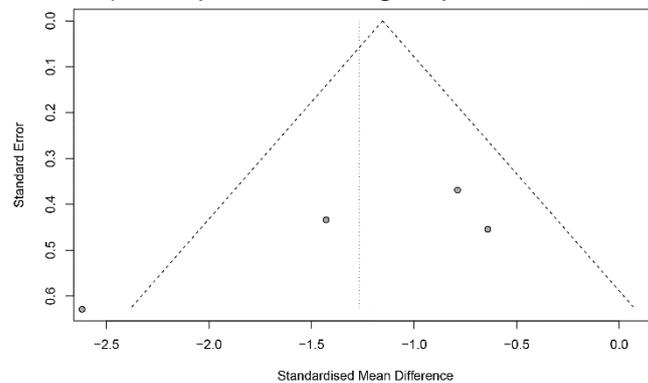
a) Peso



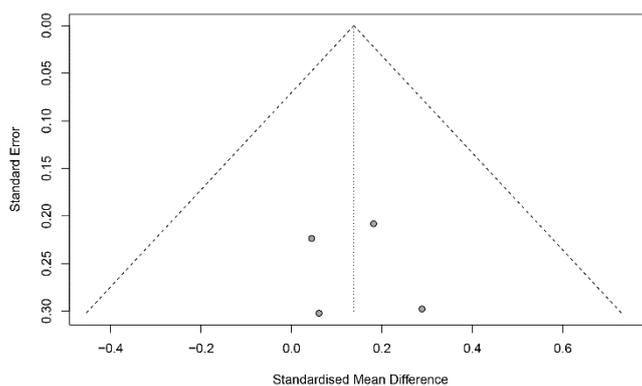
b) Comprimento de garupa



c) Circunferência torácica



d) Circunferência abdominal



e) Altura de garupa

Nota: círculos vazados representam os estudos que foram imputados pelo método de trim e fill.

Apêndice 5. Referências bibliográficas dos artigos aceitos que compuseram as análises de metanálise e meta-regressão para peso e medidas morfométricas mensuradas durante a gestação e ao nascimento.

ABDEL-MAGEED, L. L.; ABD EL-GAWAD, M. H. Does parity and nutrition in early pregnancy affect viability of embryos in both Rahmani and Barki Egyptian sheep? **Asian Journal of Animal and Veterinary Advances**, 10, n. 1, p. 25-34, 2015.

ANDRADE, L. P.; RHIND, S. M.; RAE, M. T.; KYLE, C. E. *et al.* Maternal undernutrition does not alter Sertoli cell numbers or the expression of key developmental markers in the mid-gestation ovine fetal testis. **Journal of Negative Results in BioMedicine**, 12, n. 1, 2013.

ASHWORTH, C. J.; DWYER, C. M.; MCLLVANEY, K.; WERKMAN, M. *et al.* Breed differences in fetal and placental development and feto-maternal amino acid status following nutrient restriction during early and mid pregnancy in Scottish Blackface and Suffolk sheep. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 23, n. 8, p. 1024-1033, 2011.

BIELLI, A.; KATZ, H.; PEDRANA, G.; GASTEL, M. T. *et al.* Nutritional management during fetal and postnatal life, and the influence on testicular stereology and Sertoli cell numbers in Corriedale ram lambs. **Small Ruminant Research**, 40, n. 1, p. 63-71, 2001.

BIELLI, A.; PÉREZ, R.; PEDRANA, G.; MILTON, J. T. B. *et al.* Low maternal nutrition during pregnancy reduces the number of Sertoli cells in the newborn lamb. **Reproduction, Fertility and Development**, 14, n. 5-6, p. 333-337, 2002.

BISPHAM, J.; GOPALAKRISHNAN, G. S.; DANDREA, J.; WILSON, V. *et al.* Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: Consequences for maternal plasma leptin and cortisol and the programming of fetal adipose tissue development. **Endocrinology**, 144, n. 8, p. 3575-3585, 2003.

BLAIR, H. T.; JENKINSON, C. M.; PETERSON, S. W.; KENYON, P. R. *et al.* Dam and granddam feeding during pregnancy in sheep affects milk supply in offspring and reproductive performance in grand-offspring. **J Anim Sci**, 88, n. 13 Suppl, p. E40-50, Apr 2010.

BLAIR, H. T.; VAN DER LINDEN, D. S.; JENKINSON, C. M. C.; MORRIS, S. T. *et al.* Do ewe size and nutrition during pregnancy affect foetus and foetal organ weight in twins? **Livestock Science**, 142, n. 1-3, p. 99-107, 2011.

BORWICK, S. C.; RAE, M. T.; BROOKS, J.; MCNEILLY, A. S. *et al.* Undernutrition of ewe lambs in utero and in early post-natal life does not affect hypothalamic-pituitary function in adulthood. **Animal Reproduction Science**, 76, n. 1-2, p. 61-70, 2003.

BURRAGE, D.; GREEN, L. R.; MOSS, T. J. M.; SLOBODA, D.M. *et al.* The carotid bodies influence growth responses to moderate maternal undernutrition in late-

gestation fetal sheep. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 115, n. 2, p. 261-268, 2008.

BURT, B. E.; HESS, B. W.; NATHANIELSZ, P. W.; FORD, S. P. *et al.* Flock differences in the impact of maternal dietary restriction on offspring growth and glucose tolerance in female offspring. **Society of Reproduction and Fertility supplement**, v. 64, p. 411-424, 2007.

BRADDICK, L. M.; BURRAGE, D. M.; CLEAL, J. K.; NOAKES, D. E. *et al.* The lack of impact of peri-implantation or late gestation nutrient restriction on ovine fetal renal development and function. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, 2, n. 4, p. 236-249, 2011.

BRENNAN, K. A.; GOPALAKRISHNAN, G. S.; KURLAK, L.; RHIND, S. M. *et al.* Impact of maternal undernutrition and fetal number on glucocorticoid, growth hormone and insulin-like growth factor receptor mRNA abundance in the ovine fetal kidney. **Reproduction**, 129, n. 2, p. 151-159, 2005.

BUDGE, H.; BISPHAM, J.; DANDREA, J.; EVANS, E. *et al.* Effect of maternal nutrition on brown adipose tissue and its prolactin receptor status in the fetal lamb. **Pediatric Research**, 47, n. 6, p. 781-786, 2000.

BUDGE, H.; DANDREA, J.; MOSTYN, A.; EVENS, Y. *et al.* Differential effects of fetal number and maternal nutrition in late gestation on prolactin receptor abundance and adipose tissue development in the neonatal lamb. **Pediatric Research**, 53, n. 2, p. 302-308, 2003.

CARR, D. J.; AITKEN, R. P.; MILNE, J. S.; DAVID, A. L. *et al.* Fetoplacental biometry and umbilical artery Doppler velocimetry in the overnourished adolescent model of fetal growth restriction. **Am J Obstet Gynecol**, 207, n. 2, p. 141.e146-115, Aug 2012.

CARTWRIGHT, G. A.; THWAITES, C. J. Foetal stunting in sheep: 1. the influence of maternal nutrition and high ambient temperature on the growth and proportions of merino foetuses. **The Journal of Agricultural Science**, 86, n. 3, p. 573-580, 1976.

CHADIO, S.; KATSAFADOU, A.; KOTSAMPASI, B.; MICHAILIDIS, G. *et al.* Effects of maternal undernutrition during late gestation and/or lactation on colostrum synthesis and immunological parameters in the offspring. **Reproduction, Fertility and Development**, 28, n. 3, p. 384-393, 2016. JOUR.

CHADIO, S.; KOTSAMPASI, B.; TAKA, S.; LIANDRIS, E. *et al.* Epigenetic changes of hepatic glucocorticoid receptor in sheep male offspring undernourished in utero. **Reproduction, Fertility and Development**, 29, n. 10, p. 1995-2004, 2017. JOUR.

CLEAL, J. K.; POORE, K. R.; NEWMAN, J. P.; NOAKES, D. E. *et al.* The effect of maternal undernutrition in early gestation on gestation length and fetal and postnatal growth in sheep. **Pediatric Research**, 62, n. 4, p. 422-427, 2007.

DA SILVA, P.; AITKEN, R. P.; RHIND, S. M.; RACEY, P. A. *et al.* Impact of maternal nutrition during pregnancy on pituitary gonadotrophin gene expression and ovarian development in growth-restricted and normally grown late gestation sheep fetuses. **Reproduction**, 123, n. 6, p. 769-777, 2002.

DANIEL, Z.; BRAMELD, J. M.; CRAIGON, J.; SCOLLAN, N. D. *et al.* Effect of maternal dietary restriction during pregnancy on lamb carcass characteristics and muscle fiber composition. **Journal of Animal Science**, 85, n. 6, p. 1565-1576, Jun 2007. Article.

DELIGEORGIS, S. G.; CHADIO, S.; MENEGATOS, J. Pituitary responsiveness to GnRH in lambs undernourished during fetal life. **Animal Reproduction Science**, v. 43, n. 2-3, p. 113-121, 1996.

DELLSCHAFT, N. S.; ALEXANDRE-GOUABAU, M. C.; GARDNER, D. S.; ANTIGNAC, J. P. *et al.* Effect of pre- and postnatal growth and post-weaning activity on glucose metabolism in the offspring. **Journal of Endocrinology**, 224, n. 2, p. 171-182, 2015.

DEMİRTAS, B. Effect of maternal undernutrition on connective tissue content of fetal skeletal muscle of hill and lowland breeds of sheep. **Pakistan Journal of Zoology**, 48, n. 2, p. 447-452, 2016. JOUR.

DONG, F.; FORD, S. P.; FANG, C. X.; NIJLAND, M. J. *et al.* Maternal nutrient restriction during early to mid gestation up-regulates cardiac insulin-like growth factor (IGF) receptors associated with enlarged ventricular size in fetal sheep. **Growth Hormone & IGF Research**, 15, n. 4, p. 291-299, Aug 2005. Article.

DONG, F.; FORD, S. P.; NIJLAND, M. J.; NATHANIELSZ, P. W. *et al.* Influence of maternal undernutrition and overfeeding on cardiac ciliary neurotrophic factor receptor and ventricular size in fetal sheep. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 19, n. 6, p. 409-414, 2008. JOUR.

EDWARDS, L. J.; MCMILLEN, I. C. Maternal undernutrition increases arterial blood pressure in the sheep fetus during late gestation. **Journal of Physiology**, 533, n. 2, p. 561-570, 2001.

EDWARDS, L. J.; MCMILLEN, I. C. Impact of maternal undernutrition during the periconceptual period, fetal number, and fetal sex on the development of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in sheep during late gestation. **Biology of Reproduction**, 66, n. 5, p. 1562-1569, 2002.

EDWARDS, L. J.; SYMONDS, M. E.; WARNES, K. E.; OWENS, J. A. *et al.* Responses of the fetal pituitary-adrenal axis to acute and chronic hypoglycemia during late gestation in the sheep. **Endocrinology**, 142, n. 5, p. 1778-1785, May 2001. Article.

FAHEY, A. J.; BRAMELD, J. M.; PARR, T.; BUTTERY, P. J. The effect of maternal undernutrition before muscle differentiation on the muscle fiber development of the newborn lamb. **Journal of Animal Science**, 83, n. 11, p. 2564-2571, 2005.

FAICHNEY, G. J.; WHITE, G. A. Effects of maternal nutritional status on fetal and placental growth and on fetal urea synthesis in sheep. **Australian Journal of Biological Sciences**, 40, n. 4, p. 365-377, 1987.

FIELD, M. E.; ANTHONY, R. V.; ENGLE, T. E.; ARCHIBEQUE, S. L. *et al.* Duration of maternal undernutrition differentially alters fetal growth and hormone concentrations. **Domestic Animal Endocrinology**, 51, p. 1-7, 2015. JOUR.

FIRTH, E. C.; ROGERS, C. W.; VICKERS, M. KENYON, P. R. *et al.* The bone-muscle ratio of fetal lambs is affected more by maternal nutrition during pregnancy than by maternal size. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 294, n. 6, p. R1890-R1894, 2008.

FORD, S. P.; HESS, B. W.; SCHWOPE, M. M.; NIJLAND, M. J. *et al.* Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. **Journal of Animal Science**, 85, n. 5, p. 1285-1294, 2007. JOUR.

GARDNER, D. S.; PEARCE, S.; DANDREA, J.; WALKER, R. *et al.* Peri-implantation undernutrition programs blunted angiotensin II evoked baroreflex responses in young adult sheep. **Hypertension**, 43, n. 6, p. 1290-1296, 2004.

GARDNER, D. S.; TINGEY, K.; VAN BON, B. W.; OZANNE, S. E. *et al.* Programming of glucose-insulin metabolism in adult sheep after maternal undernutrition. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 289, n. 4, p. R947-954, Oct 2005.

GILBERT, J. S.; FORD, S. P.; LANG, A. L.; PAHL, L. R. *et al.* Nutrient restriction impairs nephrogenesis in a gender-specific manner in the ovine fetus. **Pediatric Research**, 61, n. 1, p. 42-47, 2007. JOUR.

GILBERT, J. S.; LANG, A. L.; NIJLAND, M. J. Maternal nutrient restriction and the fetal left ventricle: Decreased angiotensin receptor expression. **Reproductive Biology and Endocrinology**, 3, 2005.

GOPALAKRISHNAN, G. S.; GARDNER, D. S.; RHIND, S. M.; ERA, M. T. *et al.* Programming of adult cardiovascular function after early maternal undernutrition in sheep. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 287, n. 1, p. R12-R20, 2004.

GRAZUL-BILSKA, A. T.; GATON, J. S.; ARNDT, W.; BURCHILL, K. *et al.* Cellular proliferation and vascularization in ovine fetal ovaries: Effects of undernutrition and selenium in maternal diet. **Reproduction**, 137, n. 4, p. 699-707, 2009.

HAMMER, C. J.; THORSON, J. F.; MEYER, A. M.; REDMER, D. A. *et al.* Effects of maternal selenium supply and plane of nutrition during gestation on passive transfer of immunity and health in neonatal lambs. **Journal of Animal Science**, 89, n. 11, p. 3690-3698, Nov 2011. Article.

HAWKINS, P.; STEYN, C.; MCGARRIGLE, H. H. G.; SAITO, T. *et al.* Effect of maternal nutrient restriction in early gestation on development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in fetal sheep at 0.8- 0.9 of gestation. **Journal of Endocrinology**, 163, n. 3, p. 553-561, 1999.

HAWKINS, P.; STEYN, C.; MCGARRIGLE, H. H. G.; CALDER, N.A. *et al.* Cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis development in late gestation fetal sheep and young lambs following modest maternal nutrient restriction in early gestation. **Reproduction, fertility and development**, v. 12, n. 8, p. 443-464, 2000.

HAWKINS, P.; STEYN, C.; MCGARRIGLE, H. H. G.; SAITO, T. *et al.* Effect of maternal nutrient restriction in early gestation on responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to acute isocapnic hypoxaemia in late gestation fetal sheep. **Experimental Physiology**, 85, n. 1, p. 85-96, 2000.

HEASMAN, L.; CLARKE, L.; STEPHENSON, T.; SYMONDS, M. E. Effect of maternal nutrient restriction in early to mid gestation and thyrotrophin-releasing hormone on lamb survival following Caesarean section delivery near to term. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, 78, n. 7, p. 571-577, 2000.

HOFFMAN, F.; BORETTO, E.; VITALE, S.; GONZALEZ, V. *et al.* Maternal nutritional restriction during late gestation impairs development of the reproductive organs in both male and female lambs. **Theriogenology**, 108, p. 331-338, 2018.

HOFFMAN, M. L.; PECK, K. N.; FORELLA, M. E.; FOX, A. R. *et al.* The effects of poor maternal nutrition during gestation on postnatal growth and development of lambs. **Journal of Animal Science**, 94, n. 2, p. 789-799, 2016.

HOFFMAN, M. L.; ROKOSA, M. A.; ZINN, S. A.; HOAGLAND, T. A. *et al.* Poor maternal nutrition during gestation in sheep reduces circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in offspring. **Domestic Animal Endocrinology**, 49, p. 39-48, 2014.

HUSTED, S. M.; NIELSEN, M. O.; TYGESEN, M. P.; KIANI, A. *et al.* Programming of intermediate metabolism in young lambs affected by late gestational maternal undernourishment. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, 293, n. 2, p. E548-E557, 2007.

HYATT, M. A.; BUDGE, H.; WALKER, D.; STEPHENSON, T. *et al.* Effects of maternal parity and late gestational nutrition on mRNA abundance for growth factors in the liver of postnatal sheep. **American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, 292, n. 5, p. R1934-R1942, May 2007. Article.

HYATT, M. A.; BUTT, E. A.; BUDGE, H.; STEPHENSON, T. *et al.* Effects of maternal cold exposure and nutrient restriction on the ghrelin receptor, the GH-IGF axis, and metabolic regulation in the postnatal ovine liver. **Reproduction**, 135, n. 5, p. 723-732, 2008. JOUR.

HYATT, M. A.; GOPALAKRISHNAN, G. S.; BISPHAM, J.; GENTILI, S. *et al.* Maternal nutrient restriction in early pregnancy programs hepatic mRNA expression of growth-related genes and liver size in adult male sheep. **Journal of Endocrinology**, 192, n. 1, p. 87-97, 2007. JOUR.

JAQUIERY, A. L.; OLIVER, M. H.; HONEYFIELD-ROSS, M.; HARDING, J. E. *et al.* Periconceptional undernutrition in sheep affects adult phenotype only in males. **Journal of Nutrition and Metabolism**, 2012, 2012.

JONES, A. K.; HOFFMAN, M. L.; PILLAI, S. M.; MCFADDEN, K. K. *et al.* Gestational restricted- and over-feeding promote maternal and offspring inflammatory responses that are distinct and dependent on diet in sheep. **Biol Reprod**, Dec 20 2017.

KALACHE, K. D.; OJUTIKU, D.; NISHINA, H.; GREEN, L. R. *et al.* Mild maternal undernutrition in the first half of ovine pregnancy influences placental morphology but not fetal Doppler flow velocity waveforms and fetal heart size. **Journal of Perinatal Medicine**, 29, n. 4, p. 286-292, 2001.

KENYON, P. R.; BLAIR, H. T.; JENKINSON, C. M. C.; MORRIS, S. T. *et al.* The effect of ewe size and nutritional regimen beginning in early pregnancy on ewe and lamb performance to weaning. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, 52, n. 2, p. 203-212, 2009.

KENYON, P. R.; LINDEN, D. S. V. D.; JENKINSON, C. M. C.; MORRIS, S. T. *et al.* The effect of ewe size and nutritional regimen beginning in early pregnancy on development of singleton foetuses in late pregnancy. **Livestock Science**, 142, n. 1/3, p. 92-98, 2011. JOUR.

KENYON, P. R.; MORRIS, S. T.; REVELL, D. K.; MCCUTCHEON, S. N. Nutrition during mid to late pregnancy does not affect the birthweight response to mid pregnancy shearing. **Australian Journal of Agricultural Research**, 53, n. 1, p. 13-20, 2002. Article.

KENYON, P. R.; PAIN, S. J.; HUTTON, P. G.; MORRIS, S. T. *et al.* Does early pregnancy nutrition affect the performance of triplet-bearing ewes and their progeny to weaning? **New Zealand Journal of Agricultural Research**, 54, n. 2, p. 115-123, 2011.

KENYON, P. R.; VAN DER LINDEN, D. S.; BLAIR, H. T.; MORRIS, S. T. *et al.* Effects of dam size and nutritional plane during pregnancy on lamb performance to weaning. **Small Ruminant Research**, 97, n. 1-3, p. 21-27, 2011.

KEOMANIVONG, F. E.; LEMLEY, C. O.; CAMACHO, L. E.; YUNUSOVA, R. *et al.* Influence of nutrient restriction and melatonin supplementation of pregnant ewes on maternal and fetal pancreatic digestive enzymes and insulin-containing clusters. **Animal**, 10, n. 3, p. 440-448, Mar 2016.

KHANAL, P.; HUSTED, S. V.; AXEL, A. M. D.; JOHNSEN, L. *et al.* Late gestation over- and undernutrition predispose for visceral adiposity in response to a post-natal

obesogenic diet, but with differential impacts on glucose-insulin adaptations during fasting in lambs. **Acta Physiologica**, 210, n. 1, p. 110-126, 2014. JOUR.

KOTSAMPASI, B.; CHADIO, S.; PAPADOMICHELAKIS, G.; DELIGEORGIS, S. *et al.* Effects of maternal undernutrition on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in female sheep offspring. **Reproduction in Domestic Animals**, 44, n. 4, p. 677-684, 2009. JOUR.

KWON, H.; FORD, S. P.; BAZER, F. W.; SPENCER, T. E. *et al.* Maternal nutrient restriction reduces concentrations of amino acids and polyamines in ovine maternal and fetal plasma and fetal fluids. **Biology of Reproduction**, 71, n. 3, p. 901-908, 2004.

LASSALA, A.; BAZER, F. W.; CUDD, T. A.; DATTA, S. *et al.* Parenteral administration of L-arginine prevents fetal growth restriction in undernourished ewes. **J Nutr**, 140, n. 7, p. 1242-1248, Jul 2010.

LEA, R. G.; WOODING, P.; STEWART, I.; HANNAH, L. T. *et al.* The expression of ovine placental lactogen, StAR and progesterone-associated steroidogenic enzymes in placentae of overnourished growing adolescent ewes. **Reproduction**, 133, n. 4, p. 785-796, 2007. JOUR.

LEKATZ, L. A.; CATON, J. S.; TAYLOR, J. B.; REYNOLDS, L. P. *et al.* Maternal selenium supplementation and timing of nutrient restriction in pregnant sheep: Effects on maternal endocrine status and placental characteristics. **Journal of Animal Science**, 88, n. 3, p. 955-971, 2010.

LEMLEY, C. O.; MEYER, A. M.; CAMACHO, L. E.; NEVILLE, T. L. *et al.* Melatonin supplementation alters uteroplacental hemodynamics and fetal development in an ovine model of intrauterine growth restriction. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 302, n. 4, p. R454-R467, 2011.

LUTHER, J.; AITKEN, R.; MILNE, J.; MATSUZAKI, M. *et al.* Maternal and fetal growth, body composition, endocrinology, and metabolic status in undernourished adolescent sheep. **Biology of Reproduction**, 77, n. 2, p. 343-350, 2007. JOUR.

MA, Y.; ZHU, M. J.; UTHLAUT, A. B.; NIJLAND, M. J. *et al.* Upregulation of growth signaling and nutrient transporters in cotyledons of early to mid-gestational nutrient restricted ewes. **Placenta**, 32, n. 3, p. 255-263, 2011. JOUR.

MACÍAS-CRUZ, U.; VICENTE-PÉREZ, R.; MELLADO, M.; CORREA-CALDERÓN, A. *et al.* Maternal undernutrition during the pre- and post-conception periods in twin-bearing hairsheep ewes: effects on fetal and placental development at mid-gestation. **Tropical Animal Health and Production**, 49, n. 7, p. 1393-1400, 2017. JOUR.

MADHAVAN, S.; PRICKETT, T. C. R.; ESPINER, E. A.; BARRELL, G. K. Nutrient restriction in early ovine pregnancy stimulates C-type natriuretic peptide production. **Reproduction, Fertility and Development**, 29, n. 3, p. 575-584, 2017. JOUR.

MAHBOUB, H. D. H.; RAMADAN, S. G. A.; HELAL, M. A. Y.; AZIZ, E. A. K. Effect of maternal feeding in late pregnancy on behaviour and performance of Egyptian goat and sheep and their offspring. **Global Veterinaria**, 11, n. 2, p. 168-176, 2013.

MARTIN, N. P.; KENYON, P. R.; MOREL, P. C. H.; PAIN, S. J. *et al.* Ewe nutrition in early and mid- to late pregnancy has few effects on fetal development. **Animal Production Science**, 52, n. 6-7, p. 533-539, 2012. Article.

MATSUZAKI, M.; MILNE, J. S.; AITKEN, R. P.; WALLACE, J. M. Overnourishing pregnant adolescent ewes preserves perirenal fat deposition in their growth-restricted fetuses. **Reproduction Fertility and Development**, 18, n. 3, p. 357-364, 2006. Article.

MCCRABB, G. J.; EGAN, A. R.; HOSKING, B. J. Maternal undernutrition during mid-pregnancy in sheep. Placental size and its relationship to calcium transfer during late pregnancy. **Br J Nutr**, 65, n. 2, p. 157-168, Mar 1991.

MCCRABB, G. J.; EGAN, A. R.; HOSKING, B. J. Maternal undernutrition during mid-pregnancy in sheep variable effects on placental growth. **The Journal of Agricultural Science**, 118, n. 1, p. 127-132, 1992.

MCGOVERN, F. M.; CAMPION, F. P.; LOTT, S.; BOLAND, T. M. Altering ewe nutrition in late gestation: I. The impact on pre- and postpartum ewe performance. **Journal of Animal Science**, 93, n. 10, p. 4860-4872, 2015.

MCMULLEN, S.; OSGERBY, J. C.; MILNE, J. S.; WALLACE, J. M. *et al.* The effects of acute nutrient restriction in the mid-gestational ewe on maternal and fetal nutrient status, the expression of placental growth factors and fetal growth. **Placenta**, v. 26, n. 1, p. 25-33, 2005.

MEYER, A. M.; REED, J. J.; NEVILLE, T. L.; TAYLOR, J. B. *et al.* Effects of plane of nutrition and selenium supply during gestation on ewe and neonatal offspring performance, body composition, and serum selenium. **Journal of Animal Science**, 88, n. 5, p. 1786-1800, 2010.

MUNOZ, C.; CARSON, A. F.; MCCOY, M. A.; DAWSON, L. E. R. *et al.* Effect of plane of nutrition of 1- and 2-year-old ewes in early and mid-pregnancy on ewe reproduction and offspring performance up to weaning. **Animal**, 3, n. 5, p. 657-669, May 2009. Article.

MUÑOZ, C.; CARSON, A. F.; MCCOY, M. A.; DAWSON, L. E. R. *et al.* Nutritional status of adult ewes during early and mid-pregnancy. 1. Effects of plane of nutrition on ewe reproduction and offspring performance to weaning. **Animal**, 2, n. 1, p. 52-63, 2008.

MÜHLHÄUSLER, B. S.; ROBERTS, C. T.; MCFARLANE, J. R.; KAUTER, K. G. *et al.* Fetal leptin is a signal of fat mass independent of maternal nutrition in ewes fed at or above maintenance energy requirements. **Biology of Reproduction**, 67, n. 2, p. 493-499, 2002.

NEVILLE, T. L.; CATON, J. S.; HAMMER, C. J.; REED, J. J. *et al.* Ovine offspring growth and diet digestibility are influenced by maternal selenium supplementation and nutritional intake during pregnancy despite a common postnatal diet. **Journal of Animal Science**, 88, n. 11, p. 3645-3656, Nov 2010. Article.

OSGERBY, J. C.; GADD, T. S.; WATHES, D. C. The effects of maternal nutrition and body condition on placental and foetal growth in the ewe. **Placenta**, 24, n. 2-3, p. 236-247, 2003.

OSGERBY, J. C.; WATHES, D. C.; HOWARD, D.; GADD, T. S. The effect of maternal undernutrition on ovine fetal growth. **Journal of Endocrinology**, 173, n. 1, p. 131-141, Apr 2002. Article.

PEINE, J. L.; JIA, G.; EMON, M. L. V.; NEVILLE, T. L. *et al.* Effects of maternal nutrition and rumen-protected arginine supplementation on ewe performance and postnatal lamb growth and internal organ mass. **Journal of Animal Science**, 96, n. 8, p. 3471-3481, 2018. JOUR.

PHILP, L. K.; MUHLHAUSLER, B. S.; JANOVSKA, A.; WITTERT, G. A. *et al.* Maternal overnutrition suppresses the phosphorylation of 5'-AMP-activated protein kinase in liver, but not skeletal muscle, in the fetal and neonatal sheep. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 295, n. 6, p. R1982-1990, Dec 2008.

PIAGGIO, L.; QUINTANS, G.; SAN JULIAN, R.; FERREIRA, G. *et al.* Growth, meat and feed efficiency traits of lambs born to ewes submitted to energy restriction during mid-gestation. **Animal**, 12, n. 2, p. 256-264, Feb 2018.

PILLAI, S. M.; JONES, A. K.; HOFFMAN, M. L.; MCFADDEN, K. K. *et al.* Fetal and organ development at gestational days 45, 90, 135 and at birth of lambs exposed to under- or over-nutrition during gestation. **Translational Animal Science**, 1, n. 1, p. 16-25, 2017. JOUR.

POORE, K. R.; CLEAL, J. K.; NEWMAN, J. P.; BOULLIN, J. P. *et al.* Nutritional challenges during development induce sex-specific changes in glucose homeostasis in the adult sheep. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, 292, n. 1, p. E32-E39, Jan 2007. Article.

PREZOTTO, L. D.; LEMLEY, C. O.; CAMACHO, L. E.; DOSCHER, F. E. *et al.* Effects of nutrient restriction and melatonin supplementation on maternal and foetal hepatic and small intestinal energy utilization. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, 98, n. 4, p. 797-807, 2014. JOUR.

RAE, M. T.; KYLE, C. E.; MILLER, D. W.; HAMMOND, A. J. *et al.* The effects of undernutrition, in utero, on reproductive function in adult male and female sheep. **Animal Reproduction Science**, 72, n. 1-2, p. 63-71, 2002.

RAE, M. T.; RHIND, S. M.; FOWLER, P. A.; MILLER, D. W. *et al.* Effect of maternal undernutrition on fetal testicular steroidogenesis during the CNS androgen-responsive period in male sheep fetuses. **Reproduction**, 124, n. 1, p. 33-39, 2002.

RAE, M. T.; RHIND, S. M.; KYLE, C. E.; MILLER, D. W. *et al.* Maternal undernutrition alters triiodothyronine concentrations and pituitary response to GnRH in fetal sheep. **Journal of Endocrinology**, 173, n. 3, p. 449-455, 2002.

REDMER, D. A.; AITKEN, R. P.; MILNE, J. S.; REYNOLDS, L. P. *et al.* Influence of maternal nutrition on messenger RNA expression of placental angiogenic factors and their receptors at midgestation in adolescent sheep. **Biology of Reproduction**, 72, n. 4, p. 1004-1009, Apr 2005. Article.

REDMER, D. A.; LUTHER, J. S.; MILNE, J. S.; AITKEN, R. P. *et al.* Fetoplacental growth and vascular development in overnourished adolescent sheep at day 50, 90 and 130 of gestation. **Reproduction**, 137, n. 4, p. 749-757, Apr 2009. Article.

REDMER, D. A.; MILNE, J. S.; AITKEN, R. P.; JOHNSON, M. L. *et al.* Decreasing maternal nutrient intake during the final third of pregnancy in previously overnourished adolescent sheep: effects on maternal nutrient partitioning and fetoplacental development. **Placenta**, 33, n. 2, p. 114-121, Feb 2012.

ROOKE, J. A.; HOUDIJK, J. G. M.; MCILVANEY, K.; ASHWORTH, C. J. *et al.* Differential effects of maternal undernutrition between days 1 and 90 of pregnancy on ewe and lamb performance and lamb parasitism in hill or lowland breeds. **Journal of Animal Science**, 88, n. 12, p. 3833-3842, Dec 2010. Article.

RUMBALL, C. W.; BLOOMFIELD, F. H.; HARDING, J. E. Cardiovascular adaptations to pregnancy in sheep and effects of periconceptual undernutrition. **Placenta**, 29, n. 1, p. 89-94, Jan 2008.

RUMBALL, C. W. H.; BLOOMFIELD, F. H.; OLIVER, M. H.; HARDING, J. E. Different periods of periconceptual undernutrition have different effects on growth, metabolic and endocrine status in fetal sheep. **Pediatric Research**, 66, n. 6, p. 605-613, 2009.

RUSSEL, A. J. F.; MAXWELL, T. J. SIBBAÇD, A. R.; MCDONALD, D. *et al.* Relationships between energy intake, nutritional state and lamb birth weight in Greyface ewes. **The Journal of Agricultural Science**, v. 89, n. 3, p. 667-673, 1977.

SATTERFIELD, M. C.; DUNLAP, K. A.; KEISLER, D. H.; BAZER, F. W. *et al.* Arginine nutrition and fetal brown adipose tissue development in nutrient-restricted sheep. **Amino Acids**, 45, n. 3, p. 489-499, Sep 2013.

SEBERT, S. P.; HYATT, M. A.; CHAN, L. L.; PATEL, N. *et al.* Maternal nutrient restriction between early and midgestation and its impact upon appetite regulation after juvenile obesity. **Endocrinology**, 150, n. 2, p. 634-641, Feb 2009.

SEBERT, S. P.; HYATT, M. A.; CHAN, L. L. Y.; YIALLOURIDES, M. *et al.* Influence of prenatal nutrition and obesity on tissue specific fat mass and obesity-associated (FTO) gene expression. **Reproduction**, 139, n. 1, p. 265-274, Jan 2010. Article.

SEN, U.; SIRIN, E.; ENSOY, U.; AKSOY, Y. *et al.* The effect of maternal nutrition level during mid-gestation on postnatal muscle fibre composition and meat quality in lambs. **Animal Production Science**, 56, n. 5, p. 834-843, 2016. Article.

SEN, U.; SIRIN, E.; KURAN, M. The effect of maternal nutritional status during mid-gestation on placental characteristics in ewes. **Animal Reproduction Science**, 137, n. 1-2, p. 31-36, Feb 2013. Article.

SMITH, A. M.; PANKEY, C. L.; ODHIAMBO, J. F.; GHNENIS, A. B. *et al.* Reduced maternal nutrition during early- to mid-gestation elevates newborn lamb plasma cortisol concentrations and eliminates the neonatal leptin surge. **Journal of Animal Science**, 96, n. 7, p. 2640-2645, 2018. JOUR.

SMITH, P.; STANTON, J. A. L.; QUIRKE, L.; JUENGEL, J. L. Gestational nutrition 1: alterations to gestational nutrition can increase indicators of fertility in sheep. **Reproduction**, 157, n. 3, p. 199-213, 2019. JOUR.

SWANSON, T. J.; HAMMER, C. J.; LUTHER, J. S.; CARLSON, D. B. *et al.* Effects of gestational plane of nutrition and selenium supplementation on mammary development and colostrum quality in pregnant ewe lambs. **Journal of Animal Science**, 86, n. 9, p. 2415-2423, Sep 2008. Article.

TYGESEN, M. P.; HARRISON, A. P.; THERKILDSEN, M. The effect of maternal nutrient restriction during late gestation on muscle, bone and meat parameters in five month old lambs. **Livestock Science**, 110, n. 3, p. 230-241, 2007.

VAN DER LINDEN, D. S.; KENYON, P. R.; BLAIR, H. T.; LOPEZ-VILLALOBOS, N. *et al.* Effects of ewe size and nutrition on fetal mammary gland development and lactational performance of offspring at their first lactation. **Journal of Animal Science**, 87, n. 12, p. 3944-3954, Dec 2009. Article.

VAN DER LINDEN, D. S.; KENYON, P. R.; BLAIR, H. T.; LOPEZ-VILLALOBOS, N. *et al.* Effects of ewe size and nutrition during pregnancy on glucose metabolism, fat metabolism and adrenal function of postpubertal female twin offspring. **Animal Production Science**, 50, n. 9, p. 869-879, 2010. Article.

VICENTE-PEREZ, R.; AVENDANO-REYES, L.; ALVAREZ, F. D.; CORREA-CALDERON, A. *et al.* Productive performance, nutrient intake and productivity at lambing of hair breed ewes supplemented with energy in the pre-partum during summer and winter. **Archivos De Medicina Veterinaria**, 47, n. 3, p. 301-309, 2015. Article.

VONNAHME, K. A.; HESS, B. W.; HANSEN, T. R.; MCCORMICK, R. J. *et al.* Maternal undernutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. **Biology of Reproduction**, 69, n. 1, p. 133-140, Jul 2003. Article.

VONNAHME, K. A.; HESS, B. W.; NIJLAND, M. J.; NATHANIELSZ, P. W. *et al.* Placentomal differentiation may compensate for maternal nutrient restriction in ewes adapted to harsh range conditions. **Journal of Animal Science**, 84, n. 12, p. 3451-3459, 2006. JOUR.

WALLACE, J. M.; AITKEN, R. P.; CHEYNE, M. A. Nutrient partitioning and fetal growth in rapidly growing adolescent ewes. **Journal of Reproduction and Fertility**, 107, n. 2, p. 183-190, Jul 1996. Article.

WALLACE, J. M.; BOURKE, D. A.; AITKEN, R. P.; CRUICKSHANK, M. A. Switching maternal dietary intake at the end of the first trimester has profound effects on placental development and fetal growth in adolescent ewes carrying singleton fetuses. **Biology of Reproduction**, 61, n. 1, p. 101-110, 1999.

WALLACE, J.M.; BOURKE, D. A.; AITKEN, R. P.; LEITCH, N. *et al.* Blood flows and nutrient uptakes in growth-restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 282, n. 4, p. R1027-R1036, 2002.

WALLACE, J. M.; BOURKE, D. A.; AITKEN, R. P.; PALMER, R. M. *et al.* Relationship between nutritionally-mediated placental growth restriction and fetal growth, body composition and endocrine status during late gestation in adolescent sheep. **Placenta**, v. 21, n. 1, p. 100-108, 2000.

WALLACE, J. M.; BOURKE, D. A.; AITKEN, R. P.; MILNE, J. S. *et al.* Placental glucose transport in growth-restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep. **Journal of Physiology**, 547, n. 1, p. 85-94, 2003.

WALLACE, J. M.; BOURKE, D. A.; DA SILVA, P.; AITKEN, R. P. Influence of progesterone supplementation during the first third of pregnancy on fetal and placental growth in overnourished adolescent ewes. **Reproduction**, 126, n. 4, p. 481-487, Oct 2003.

WALLACE, J. M.; DA SILVA, P.; AITKEN, R. P.; CRUICKSHANK, M. A. Maternal endocrine status in relation to pregnancy outcome in rapidly growing adolescent sheep. **J Endocrinol**, 155, n. 2, p. 359-368, Nov 1997.

WALLACE, J. M.; MATSUZAKI, M.; MILNE, J.; AITKEN, R. Late but not early gestational maternal growth hormone treatment increases fetal adiposity in overnourished adolescent sheep. **Biology of Reproduction**, 75, n. 2, p. 231-239, Aug 2006.

WALLACE, J. M.; MILNE, J. S. AITKEN, R. P.; HAY JR, W. W. *et al.* Sensitivity to metabolic signals in late-gestation growth-restricted fetuses from rapidly growing adolescent sheep. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 5, p. E1233-E1241, 2007.

WALLACE, J. M.; MILNE, J. S.; ADAM, C. L.; AITKEN, R. P. Adverse metabolic phenotype in low-birth-weight lambs and its modification by postnatal nutrition. **British Journal of Nutrition**, 107, n. 4, p. 510-522, 2012.

WALLACE, J. M.; MILNE, J. S.; AITKEN, R. P. Maternal Growth Hormone Treatment from Day 35 to 80 of Gestation Alters Nutrient Partitioning in Favor of Uteroplacental Growth in the Overnourished Adolescent Sheep. **Biology of Reproduction**, 70, n. 5, p. 1277-1285, 2004.

WALLACE, J. M.; MILNE, J. S.; AITKEN, R. P. The effect of overnourishing singleton-bearing adult ewes on nutrient partitioning to the gravid uterus. **British Journal of Nutrition**, 94, n. 4, p. 533-539, 2005.

WALLACE, J. M.; MILNE, J. S.; MATSUZAKI, M.; AITKEN, R. P. Serial measurement of uterine blood flow from mid to late gestation in growth restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep dams. **Placenta**, v. 29, n. 8, p. 718-724, 2008.

WALLACE, J. M.; MILNE, J. S.; AITKEN, R. P. Effect of weight and adiposity at conception and wide variations in gestational dietary intake on pregnancy outcome and early postnatal performance in young adolescent sheep. **Biology of reproduction**, 82, n. 2, p. 320-330, 2010.

WALLACE, J. M.; MILNE, J. S.; AITKEN, R. P.; HORGAN, G. W. *et al.* Ovine prenatal growth restriction impacts glucose metabolism and body composition throughout life in both sexes. **Reproduction**, 156, n. 2, p. 103-119, 2018. JOUR.

WHORWOOD, C. B.; FIRTH, K. M.; BUDGE, H.; SYMONDS, M. E. Maternal undernutrition during early to midgestation programs tissue-specific alterations in the expression of the glucocorticoid receptor, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms, and type 1 angiotensin II receptor in neonatal sheep. **Endocrinology**, 142, n. 7, p. 2854-2864, Jul 2001. Article.

YUNUSOVA, R. D.; NEVILLE, T. L.; VONNAHME, K. A.; HAMMER, C. J. *et al.* Impacts of maternal selenium supply and nutritional plane on visceral tissues and intestinal biology in 180-day-old offspring in sheep. **Journal of Animal Science**, 91, n. 5, p. 2229-2242, May 2013. Article; Proceedings Paper.

ZHOU, Y.; NIJLAND, M.; MILLER, M.; FORD, S. *et al.* The influence of maternal early to mid-gestation nutrient restriction on long chain polyunsaturated fatty acids in fetal sheep. **Lipids**, 43, n. 6, p. 525-531, Jun 2008.

Apêndice 6. Lista descritiva dos artigos aceitos que compuseram as análises de metanálise e meta-regressão para peso e medidas morfométricas mensuradas durante o período pós-natal.

Tabela1 - Resumo descritivo de cada estudo relevante incluído na metanálise e meta-regressão para as variáveis mensuradas após o período pós-natal.

Referência	País	Ensaio	Tamanho da amostra	Intervenção	Parâmetro avaliado
Bielli et al., 2001	Uruguai	1	26	Over	BW
Borwick et al., 2003	Reino Unido	3	132	Under	BW
Camacho et al., 2012	USA	2	103	Under/Over	BW
Chadio et al., 2016	Grécia	2	44	Under	BW
Chadio et al., 2017	Grécia	4	36	Under	BW
Chadio et al., 2007	Grécia	8	72	Under	BW
Cleal et al., 2007	Reino Unido	4	94	Under	BW
Daniel et al., 2007	Reino Unido	6	167	Under	BW
Fahey et al., 2005	Austrália	3	32	Under	BW
Ford et al., 2007	USA	1	16	Under	BW
Gardner et al., 2004	Reino unido	1	20	Under	BW
Gardner et al., 2005	Reino Unido	2	14	Under	BW
George et al., 2012	Reino Unido	1	8	Under	BW
Hoffman et al., 2018	Argentina	2	16	Under	BW
Hoffman et al., 2014	USA	2	16	Under/Over	BW/CRL
Hoffman et al., 2016	USA	2	21	Under/Over	BW/CRL/TG
Husted et al., 2007	Dinamarca	2	80	Under	BW
Hyatt et al., 2007	Reino Unido	2	24	Under	BWCRL/TG
Hyatt et al., 2007	Reino Unido	1	18	Under	BW
Hyatt et al., 2008	Reino Unido	1	18	Under	BW
Jaquier et al., 2012	Nova Zelândia	4	68	Under	BW/TG/AG/HL
Kenyon et al., 2002	Nova Zelândia	6	340	Over	BW
Kenyon et al., 2009	Nova Zelândia	3	892	Over	BW
Kenyon et al., 2011	Nova Zelândia	6	589	Under/Over	BW
Kenyon et al., 2011	Nova Zelândia	4	441	Over	BW
Khanal et al., 2014	Dinamarca	2	32	Under/Over	BW
Kotsampasi et al., 2009	Grécia	2	23	Under	BW
Kotsampasi et al., 2009	Grécia	2	26	Under	BW
Mahboud et al., 2013	Grécia	1	20	Over	BW
McGovern et al., 2015	Irlanda	10	160	UnderOver	BW
Meyer et al., 2010	USA	2	103	Under/Over	BW
Meyer et al., 2013	USA	2	102	Under/Over	BW
Muñoz et al., 2008	Reino Unido	2	164	Under/Over	BW
Muñoz et al., 2009	Reino Unido	4	144	Under/Over	BW
Neville et al., 2010	USA	4	99	Under/Over	CRL/TG
Philp et al., 2008	Austrália	1	21	Over	BW
Piaggio et al., 2018	Uruguai	2	213	Under	BW
Poore et al., 2007	Reino Unido	8	164	Under	BW
Rae et al., 2002	Reino Unido	6	182	Under	BW
Rooke et al., 2010	Reino Unido	4	56	Under	BW
Sébert et al., 2009	Reino Unido	1	14	Under	BW/CRL
Sébert et al., 2010	Reino Unido	1	19	Under	BW
Sen et al., 2016	Turquia	4	48	Under/Over	BW
Tygesen et al., 2007	Dinamarca	4	46	Under	BW

Van der Linden et al., 2009	Nova Zelândia	2	144	Over	BW
Van der Linden et al., 2010	Nova Zelândia	2	24	Over	BW
Yunusova et al., 2013	USA	2	99	Under/Over	BW
Deligeorgis et al., 1996	Grécia	1	34	Under	BW
Gopalakrishnan et al., 2004	Reino Unido	1	17	Under	BW
Williams et al., 2007	Reino Unido	1	16	Under	BW
Johnsen et al., 2018	USA	2	24	Under/Over	BW
Peine et al., 2018	USA	4	88	Under	BW/TG

BW: peso corporal; CRL: comprimento de garupa; TG: circunferência torácica. AG: circunferência abdominal; HL: altura da garupa

Apêndice 7. Tabelas de subgrupos para peso e medidas morfométricas mensuradas após o período pós-natal.

Tabela 1 – Análise das comparações de subgrupo da subnutrição materna para peso no pós-natal

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I ² (%)	P grupo
<i>Geral</i>	106	-0.269	-0.351; -0.187	<0.001	15.1	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	11	-0.226	-0.444; -0.009	0.041	0.00	0.406
Múltiparas	94	-0.272	-0.364; -0.180	<0.001	21.0	
Mista	1	-1.367	-3.041; 0.308	-	-	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	18	0.038	-0.211; 0.286	0.767	0.00	0.022
Gemelar	54	-0.362	-0.498; -0.226	<0.001	25.8	
Mista	34	-0.257	-0.362; -0.152	<0.001	1.90	
<i>Sexo</i>						
Macho	30	-0.173	-0.368; 0.022	0.081	17.1	0.154
Fêmea	25	-0.149	-0.334; 0.037	0.116	0.00	
Misto	51	-0.331	-0.442; -0.221	<0.001	28.3	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
50	66	-0.176	-0.309; -0.043	0.009	22.8	0.261
60	18	-0.357	-0.518; -0.196	<0.001	2.30	
70	4	-0.382	-0.650; -0.114	0.005	0.00	
75	4	0.064	-0.4610; 0.588	0.810	0.00	
80	5	-0.359	-0.557; -0.161	<0.001	0.00	
Não definido	9	-0.351	-0.551; -0.150	<0.001	16.27	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	33	-0.121	-0.243; 0.001	0.053	0.00	0.001
Segundo	3	-1.117	-2.722; 0.488	0.173	83.1	
Terceiro	22	-0.401	-0.652; -0.309	<0.001	11.6	
Primeiro e segundo	36	-0.509	-0.778; -0.240	0.009	0.00	
Segundo e terceiro	7	-0.179	-0.315; -0.045	<0.001	0.00	
Toda a gestação	5	-0.500	-0.788; -0.212	<0.001	0.00	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	6	-0.313	-0.495; -0.132	<0.001	0.00	0.125
30 – 59	66	-0.192	-0.319; -0.065	0.003	29.9	
60 – 89	16	-0.470	-0.663; -0.278	<0.001	0.00	
90 – 119	18	-0.296	-0.466; -0.127	<0.001	0.00	
<i>Momento da avaliação (dias)</i>						
1 – 30	17	-0.397	-0.616; -0.178	<0.001	42.0	0.367
31 – 60	19	-0.376	-0.565; -0.186	<0.001	3.20	
61 – 90	13	-0.125	-0.442; 0.191	0.438	44.0	
91 – 120	16	-0.206	-0.346; -0.066	0.004	0.00	
121 – 180	14	-0.404	-0.665; -0.142	0.003	17.1	
181 – 240	3	-0.213	-0.768; 0.342	0.452	0.00	
241 – 300	11	-0.159	-0.518; 0.198	0.381	18.8	
> 300	13	-0.084	-0.332; 0.163	0.503	0.00	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 2 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para peso no pós-natal

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	40	0.030	-0.118; 0.179	0.690	80.3	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	5	0.009	-0.247; 0.266	0.939	0.00	0.705
Múltiparas	34	0.042	-0.122; 0.207	0.615	83.2	
Mista	1	-0.545	-2.004; 0.874	-	-	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	3	1.860	-0.146; 3.866	0.069	93.6	0.172
Gemelar	14	0.003	-0.252; 0.258	0.982	70.1	
Mista	23	-0.049	-0.213; 0.115	0.557	78.0	
<i>Sexo</i>						
Macho	-	-	-	-	-	0.053
Fêmea	2	0.602	0.021; 1.183	0.042	0.00	
Misto	38	0.009	-0.142; 0.159	0.905	80.8	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
120	5	0.045	-0.151; 0.241	0.651	0.00	0.299
125	1	-0.565	-2.004; 0.874	-	-	
135	1	1.151	0.188; 2.114	-	-	
140	5	0.024	-0.247; 0.295	0.864	0.00	
150	3	-0.631	-2.079; 0.816	0.392	0.00	
175	2	-0.349	-1.011; 0.312	0.301	79.6	
200	3	0.153	-0.177; 0.484	0.364	0.00	
Não definido	20	0.058	-0.152; 0.268	0.588	88.9	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	5	-0.013	-0.225; 0.199	0.905	0.00	0.761
Segundo	2	-0.031	-0.324; 0.262	0.835	0.00	
Terceiro	12	0.102	-0.139; 0.344	0.406	50.4	
Primeiro e segundo	2	-0.349	-1.011; 0.312	0.301	0.00	
Segundo e terceiro	3	0.142	-0.128; 0.413	0.303	0.00	
Toda a gestação	16	0.052	-0.203; 0.306	0.691	90.4	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	2	-0.128	-0.404; 0.147	0.362	0.00	<0.001
30 – 59	19	0.071	-0.089; 0.231	0.386	32.3	
60 – 89	2	0.238	-0.064; 0.541	0.122	0.00	
90 – 119	16	-0.063	-0.283; 0.158	0.577	87.5	
120 - 150	1	4.638	3.067; 6.208	-	-	
<i>Momento da avaliação (dias)</i>						
1 – 30	7	-0.016	-0.471; 0.247	0.540	77.7	0.185
31 – 60	8	-0.061	-0.325; 0.202	0.649	73.4	
61 – 90	9	-0.016	-0.264; 0.232	0.899	60.7	
91 – 120	11	0.283	-0.001; 0.567	0.051	84.7	
121 – 180	3	-0.766	-1.854; 0.321	0.167	75.5	
181 – 240	-	-	-	-	-	
241 – 300	-	-	-	-	-	
> 300	2	0.409	-0.264; 1.081	0.233	0.00	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 3 – Análise das comparações de subgrupo da subnutrição materna para comprimento de garupa no pós-natal

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	7	-0.154	-0.532; 0.223	0.422	0.00	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	3	-0.064	-0.545; 0.416	0.794	0.00	0.632
Múltiparas	3	-0.195	-0.862; 0.476	0.566	0.00	
Misto	1	-0.824	-2.321; 0.673	0.281	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	-	-	-	-	-	0.346
Gemelar	5	-0.333	-0.863; 0.197	0.218	0.00	
Mista	2	0.029	-0.508; 0.567	0.914	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	1	-0.167	-0.993; 0.659	0.692	0.00	0.531
Fêmea	1	0.173	-0.533; 0.880	0.631	0.00	
Misto	5	-0.333	-0.863; 0.197	0.218	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
40	-	-	-	-	-	0.715
50	4	-0.251	-0.895; 0.392	0.444	0.00	
60	3	-0.103	-0.569; 0.362	0.663	0.00	
70	-	-	-	-	-	
80	-	-	-	-	-	
Não definido	-	-	-	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	-	-	-	-	-	0.818
Segundo	-	-	-	-	-	
Terceiro	3	-0.381	-1.095; 0.333	0.295	0.00	
Primeiro e segundo	1	-0.252	-1.306; 0.801	-	-	
Segundo e terceiro	2	0.029	-0.508; 0.567	0.914	0.00	
Toda a gestação	1	-0.303	-1.501; 0.894	-	-	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	0.463
30 – 59	3	-0.381	-1.095; 0.333	0.295	0.00	
60 – 89	-	-	-	-	-	
90 – 119	4	-0.066	-0.511; 0.378	0.769	0.00	
120 - 150	-	-	-	-	-	
<i>Momento da avaliação (dias)</i>						
1 – 30	3	-0.251	-0.895; 0.392	0.444	0.00	0.582
31 – 60	-	-	-	-	-	
61 – 90	2	-0.506	-1.442; 0.429	0.288	0.00	
91 – 120	-	-	-	-	-	
121 – 180	2	0.029	-0.508; 0.567	0.914	0.00	
181 – 240	-	-	-	-	-	
241 – 300	-	-	-	-	-	
> 300	-	-	-	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I^2 = heterogeneidade entre os estudos

Tabela 4 – Análise das comparações de subgrupo da sobrenutrição materna para comprimento de garupa no pós-natal

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	4	0.061	-0.447; 0.569	0.814	0.00	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	2	0.004	-1.382; 1.390	0.857	0.00	0.991
Múltiparas	1	0.131	-1.136; 1.398	-	-	
Misto	1	0.056	-0.550; 0.661	-	-	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	-	-	-	-	-	0.975
Gemelar	2	0.073	-0.862; 1.008	0.878	0.00	
Mista	2	0.056	-0.550; 0.661	0.857	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	1	-0.108	-1.027; 0.812	0.818	-	0.898
Fêmea	1	0.181	-0.624; 0.986	0.659	-	
Misto	2	0.073	-0.862; 1.008	0.878	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
125	1	0.004	-1.382; 1.390	0.995	-	0.931
130	-	-	-	-	-	
140	3	0.069	-0.477; 0.616	0.803	0.00	
150	-	-	-	-	-	
200	-	-	-	-	-	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	-	-	-	-	-	0.991
Segundo	-	-	-	-	-	
Terceiro	1	0.004	-1.382; 1.390	-	-	
Primeiro e segundo	-	-	-	-	-	
Segundo e terceiro	2	0.056	-0.550; 0.661	0.857	0.00	
Toda a gestação	1	0.131	-1.136; 1.398	-	-	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	0.931
30 – 59	1	0.004	-1.382; 1.390	-	-	
60 – 89	-	-	-	-	-	
90 – 119	3	0.069	-0.477; 0.616	0.802	0.00	
120 - 150	-	-	-	-	-	
<i>Momento da avaliação (dias)</i>						
1 – 30	-	-	-	-	-	0.975
31 – 60	-	-	-	-	-	
61 – 90	2	0.073	-0.862; 1.008	0.878	0.00	
91 – 120	-	-	-	-	-	
121 – 180	2	0.056	-0.550; 0.661	0.857	0.00	
181 – 240	-	-	-	-	-	
241 – 300	-	-	-	-	-	
> 300	-	-	-	-	-	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I² = heterogeneidade entre os estudos

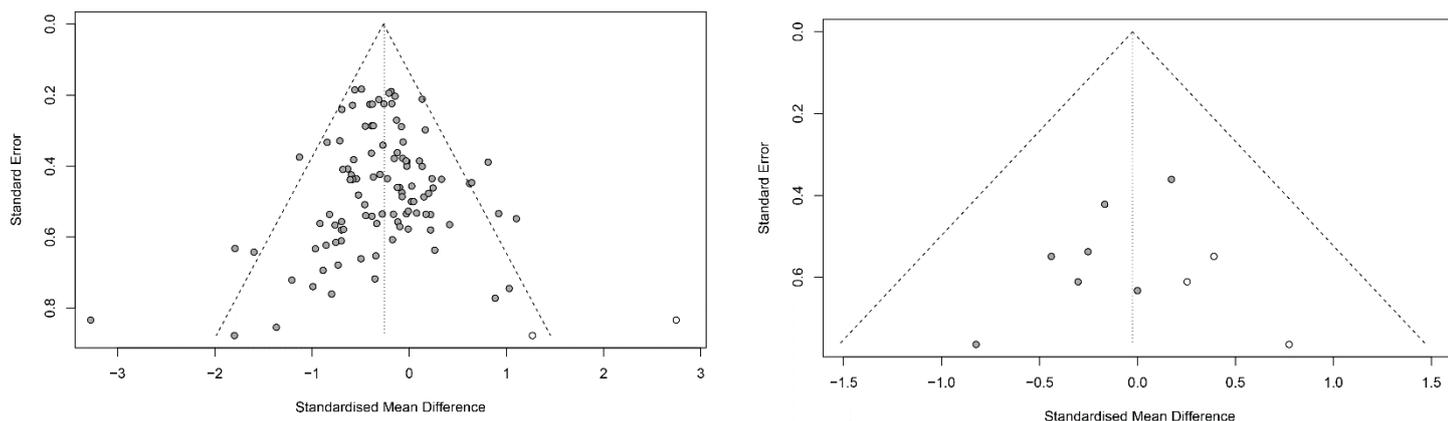
Tabela 5 – Análise das comparações de subgrupo da subnutrição materna para circunferência torácica no pós-natal

Variável	K(n)	SMD	95% - IC	P	I²(%)	P grupo
<i>Geral</i>	8	-0.138	-0.473; 0.198	0.422	0.00	-
<i>Ordem de parição</i>						
Primíparas	3	-0.125	-0.604; 0.354	0.608	0.00	0.944
Múltiparas	5	-0.149	-0.620; 0.321	0.533	0.00	
<i>Tipo de gestação</i>						
Simplex	2	-0.148	-0.888; 0.592	0.695	0.00	0.846
Gemelar	3	0.030	-0.645; 0.705	0.930	0.00	
Mista	3	-0.209	-0.663; 0.245	0.366	0.00	
<i>Sexo</i>						
Macho	2	-0.081	-0.729; 0.566	0.805	0.00	0.973
Fêmea	2	-0.130	-0.716; 0.455	0.662	0.00	
Misto	4	-0.181	-0.710; 0.348	0.503	0.00	
<i>Nível da intervenção (%)</i>						
50	4	0.096	-0.767; 0.960	0.827	0.00	0.838
60	2	-0.194	-0.619; 0.229	0.368	0.00	
70	-	-	-	-	-	
80	-	-	-	-	-	
Não definido	2	-0.148	-0.888; 0.592	0.694	0.00	
<i>Momento da intervenção</i>						
Primeiro	2	-0.148	-0.888; 0.592	0.695	0.00	0.944
Segundo	-	-	-	-	-	
Terceiro	2	0.096	-0.767; 0.960	0.827	0.00	
Primeiro e segundo	-	-	-	-	-	
Segundo e terceiro	3	-0.209	-0.663; 0.245	0.366	0.00	
Toda a gestação	1	-0.093	-1.280; 1.095	0.878	0.00	
<i>Duração (dias)</i>						
0 – 29	-	-	-	-	-	0.667
30 – 59	4	-0.042	-0.592; 0.508	0.881	0.00	
60 – 89	-	-	-	-	-	
90 – 119	4	-0.194	-0.619; 0.229	0.369	0.00	
120 - 150	-	-	-	-	-	
<i>Momento da avaliação (dias)</i>						
1 – 30	2	0.096	-0.767; 0.960	0.827	9.10	0.859
31 – 60	-	-	-	-	-	
61 – 90	2	-0.373	-1.066; 0.319	0.291	0.00	
91 – 120	-	-	-	-	-	
121 – 180	2	-0.087	-0.624; 0.449	0.749	0.00	
181 – 240	-	-	-	-	-	
241 – 300	-	-	-	-	-	
> 300	2	-0.148	-0.888; 0.592	0.695	0.00	

K = número de ensaios; SMD = diferença padronizada das médias; IC= intervalo de confiança; I^2 = heterogeneidade entre os estudos

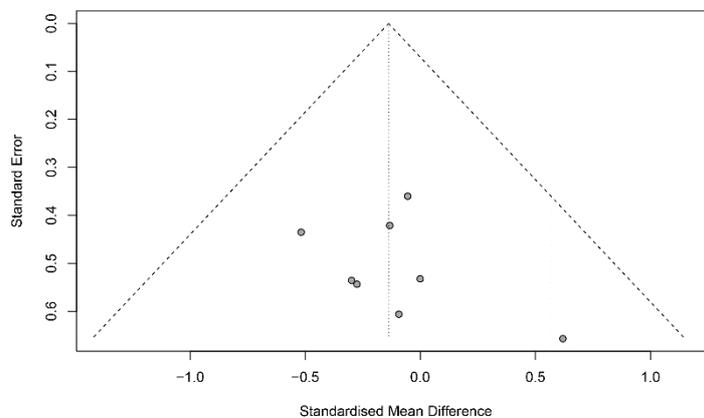
Apêndice 8. Gráficos de funil para peso e medidas morfométricas medidas durante período pós-natal.

Figura 1 – Gráfico de funil para peso e medidas morfométricas mensuradas no período pós-natal de cordeiros filhos de ovelhas subnutridas.



a) Peso

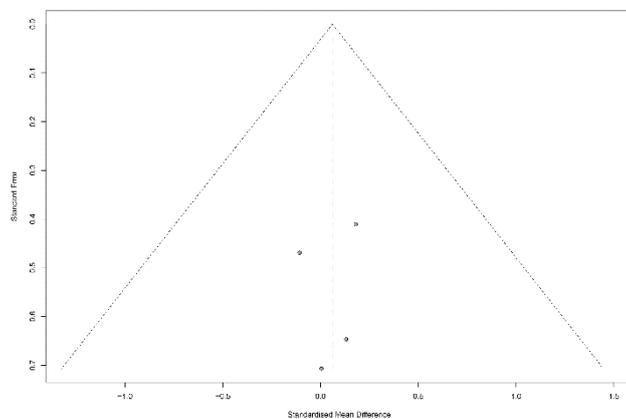
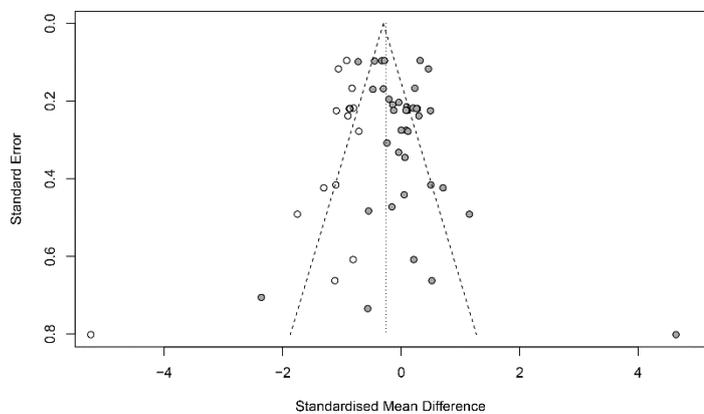
b) Comprimento de garupa



e) Circunferência torácica

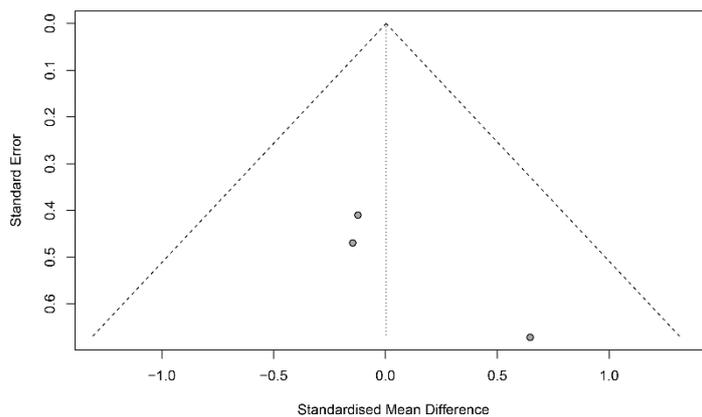
Nota: círculos vazados representam os estudos que foram imputados pelo método de trim e fill.

Figura 2 – Gráfico de funil para peso e medidas morfométricas mensuradas no período pós-natal de cordeiros filhos de ovelhas sobrenutridas.



a) Peso

b) Comprimento de garupa



e) Circunferência torácica

Nota: círculos vazados representam os estudos que foram imputados pelo método de trim e fill.

Apêndice 10. Referências bibliográficas dos artigos aceitos que compuseram as análises de metanálise e meta-regressão para peso e medidas morfométricas mensuradas durante o período pós-natal.

BIELLI, A.; KATZ, H.; PEDRANA, G.; GASTEL, M. T. *et al.* Nutritional management during fetal and postnatal life, and the influence on testicular stereology and Sertoli cell numbers in Corriedale ram lambs. **Small Ruminant Research**, 40, n. 1, p. 63-71, 2001.

BORWICK, S. C.; RAE, M. T.; BROOKS, J.; MCNEILLY, A. S. *et al.* Undernutrition of ewe lambs in utero and in early post-natal life does not affect hypothalamic-pituitary function in adulthood. **Animal Reproduction Science**, 76, n. 1-2, p. 61-70, 2003.

CAMACHO, L. E.; MEYER, A. M.; NEVILLE, T. L.; HAMMER, C. J. *et al.* Neonatal hormone changes and growth in lambs born to dams receiving differing nutritional intakes and selenium supplementation during gestation. **Reproduction**, 144, n. 1, p. 23-35, Jul 2012.

CHADIO, S.; KATSAFADOU, A.; KOTSAMPASI, B.; MICHAILIDIS, G. *et al.* Effects of maternal undernutrition during late gestation and/or lactation on colostrum synthesis and immunological parameters in the offspring. **Reproduction, Fertility and Development**, 28, n. 3, p. 384-393, 2016. JOUR.

CHADIO, S.; KOTSAMPASI, B.; TAKA, S.; LIANDRIS, E. *et al.* Epigenetic changes of hepatic glucocorticoid receptor in sheep male offspring undernourished in utero. **Reproduction, Fertility and Development**, 29, n. 10, p. 1995-2004, 2017. JOUR.

CHADIO, S. E.; KOTSAMPASI, B.; PAPADOMICHELAKIS, G.; DELIGEORGIS, S. *et al.* Impact of maternal undernutrition on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in sheep at different ages postnatal. **Journal of Endocrinology**, 192, n. 3, p. 495-503, Mar 2007. Article.

CLEAL, J. K.; POORE, K. R.; NEWMAN, J. P.; NOAKES, D. E. *et al.* The effect of maternal undernutrition in early gestation on gestation length and fetal and postnatal growth in sheep. **Pediatric Research**, 62, n. 4, p. 422-427, 2007.

DANIEL, Z.; BRAMELD, J. M.; CRAIGON, J.; SCOLLAN, N. D. *et al.* Effect of maternal dietary restriction during pregnancy on lamb carcass characteristics and muscle fiber composition. **Journal of Animal Science**, 85, n. 6, p. 1565-1576, Jun 2007. Article.

DELIGEORGIS, S. G.; CHADIO, S.; MENEGATOS, J. Pituitary responsiveness to GnRH in lambs undernourished during fetal life. **Animal Reproduction Science**, v. 43, n. 2-3, p. 113-121, 1996.

FAHEY, A. J.; BRAMELD, J. M.; PARR, T.; BUTTERY, P. J. The effect of maternal undernutrition before muscle differentiation on the muscle fiber development of the newborn lamb. **Journal of Animal Science**, 83, n. 11, p. 2564-2571, 2005.

FORD, S. P.; HESS, B. W.; SCHWOPE, M. M.; NIJLAND, M. J. *et al.* Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. **Journal of Animal Science**, 85, n. 5, p. 1285-1294, 2007. JOUR.

GARDNER, D. S.; PEARCE, S.; DANDREA, J.; WALKER, R. *et al.* Peri-implantation undernutrition programs blunted angiotensin II evoked baroreflex responses in young adult sheep. **Hypertension**, 43, n. 6, p. 1290-1296, 2004.

GARDNER, D. S.; TINGEY, K.; VAN BON, B. W.; OZANNE, S. E. *et al.* Programming of glucose-insulin metabolism in adult sheep after maternal undernutrition. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 289, n. 4, p. R947-954, Oct 2005.

GEORGE, L. A.; ZHANG, L.; TUERSUNJIANG, N.; MA, Y. *et al.* Early maternal undernutrition programs increased feed intake, altered glucose metabolism and insulin secretion, and liver function in aged female offspring. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 302, n. 7, p. R795-804, Apr 2012.

GOPALAKRISHNAN, G. S. *et al.* Programming of adult cardiovascular function after early maternal undernutrition in sheep. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 287, n. 1, p. R12-R20, 2004.

HOFFMAN, F.; BORETTO, E.; VITALE, S.; GONZALEZ, V. *et al.* Maternal nutritional restriction during late gestation impairs development of the reproductive organs in both male and female lambs. **Theriogenology**, 108, p. 331-338, 2018.

HOFFMAN, M. L.; PECK, K. N.; FORELLA, M. E.; FOX, A. R. *et al.* The effects of poor maternal nutrition during gestation on postnatal growth and development of lambs. **Journal of Animal Science**, 94, n. 2, p. 789-799, 2016.

HOFFMAN, M. L.; ROKOSA, M. A.; ZINN, S. A.; HOAGLAND, T. A. *et al.* Poor maternal nutrition during gestation in sheep reduces circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in offspring. **Domestic Animal Endocrinology**, 49, p. 39-48, 2014.

HUSTED, S. M.; NIELSEN, M. O.; TYGESEN, M. P.; KIANI, A. *et al.* Programming of intermediate metabolism in young lambs affected by late gestational maternal undernourishment. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, 293, n. 2, p. E548-E557, 2007.

HYATT, M. A.; BUDGE, H.; WALKER, D.; STEPHENSON, T. *et al.* Effects of maternal parity and late gestational nutrition on mRNA abundance for growth factors in the liver of postnatal sheep. **American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, 292, n. 5, p. R1934-R1942, May 2007. Article.

HYATT, M. A.; BUTT, E. A.; BUDGE, H.; STEPHENSON, T. *et al.* Effects of maternal cold exposure and nutrient restriction on the ghrelin receptor, the GH-IGF axis, and

metabolic regulation in the postnatal ovine liver. **Reproduction**, 135, n. 5, p. 723-732, 2008. JOUR.

HYATT, M. A.; GOPALAKRISHNAN, G. S.; BISPHAM, J.; GENTILI, S. *et al.* Maternal nutrient restriction in early pregnancy programs hepatic mRNA expression of growth-related genes and liver size in adult male sheep. **Journal of Endocrinology**, 192, n. 1, p. 87-97, 2007. JOUR.

JAQUIERY, A. L.; OLIVER, M. H.; HONEYFIELD-ROSS, M.; HARDING, J. E. *et al.* Periconceptional undernutrition in sheep affects adult phenotype only in males. **Journal of Nutrition and Metabolism**, 2012, 2012.

JOHNSEN, L.; LYCKEGAARD, N. B.; KHANAL, P.; QUISTORFF, B. *et al.* Fetal over- and undernutrition differentially program thyroid axis adaptability in adult sheep. **Endocrine Connections**, 7, n. 5, p. 777-790, May 2018.

KENYON, P. R.; BLAIR, H. T.; JENKINSON, C. M. C.; MORRIS, S. T. *et al.* The effect of ewe size and nutritional regimen beginning in early pregnancy on ewe and lamb performance to weaning. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, 52, n. 2, p. 203-212, 2009.

KENYON, P. R.; MORRIS, S. T.; REVELL, D. K.; MCCUTCHEON, S. N. Nutrition during mid to late pregnancy does not affect the birthweight response to mid pregnancy shearing. **Australian Journal of Agricultural Research**, 53, n. 1, p. 13-20, 2002. Article.

KENYON, P. R.; PAIN, S. J.; HUTTON, P. G.; MORRIS, S. T. *et al.* Does early pregnancy nutrition affect the performance of triplet-bearing ewes and their progeny to weaning? **New Zealand Journal of Agricultural Research**, 54, n. 2, p. 115-123, 2011.

KENYON, P. R.; VAN DER LINDEN, D. S.; BLAIR, H. T.; MORRIS, S. T. *et al.* Effects of dam size and nutritional plane during pregnancy on lamb performance to weaning. **Small Ruminant Research**, 97, n. 1-3, p. 21-27, 2011.

KHANAL, P.; HUSTED, S. V.; AXEL, A. M. D.; JOHNSEN, L. *et al.* Late gestation over- and undernutrition predispose for visceral adiposity in response to a post-natal obesogenic diet, but with differential impacts on glucose-insulin adaptations during fasting in lambs. **Acta Physiologica**, 210, n. 1, p. 110-126, 2014. JOUR.

KOTSAMPASI, B.; BALASKAS, C.; PAPADOMICHELAKIS, G.; CHADIO, S. E. Reduced Sertoli cell number and altered pituitary responsiveness in male lambs undernourished in utero. **Animal Reproduction Science**, 114, n. 1/3, p. 135-147, 2009. JOUR.

KOTSAMPASI, B.; CHADIO, S.; PAPADOMICHELAKIS, G.; DELIGEORGIS, S. *et al.* Effects of maternal undernutrition on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in female sheep offspring. **Reproduction in Domestic Animals**, 44, n. 4, p. 677-684, 2009. JOUR.

MCGOVERN, F. M.; CAMPION, F. P.; SWEENEY, T.; FAIR, S. *et al.* Altering ewe nutrition in late gestation: II. The impact on fetal development and offspring performance. **Journal of Animal Science**, 93, n. 10, p. 4873-4882, Oct 2015. Article.

MEYER, A. M.; NEVILLE, T. L.; REED, J. J.; TAYLOR, J. B. *et al.* Maternal nutritional plane and selenium supply during gestation impact visceral organ mass and intestinal growth and vascularity of neonatal lamb offspring. **Journal of Animal Science**, 91, n. 6, p. 2628-2639, 2013.

MEYER, A. M.; REED, J. J.; NEVILLE, T. L.; TAYLOR, J. B. *et al.* Effects of plane of nutrition and selenium supply during gestation on ewe and neonatal offspring performance, body composition, and serum selenium. **Journal of Animal Science**, 88, n. 5, p. 1786-1800, 2010.

MUNOZ, C.; CARSON, A. F.; MCCOY, M. A.; DAWSON, L. E. R. *et al.* Nutritional status of adult ewes during early and mid-pregnancy. 1. Effects of plane of nutrition on ewe reproduction and offspring performance to weaning. **Animal**, 2, n. 1, p. 52-63, Jan 2008. Article.

MUNOZ, C.; CARSON, A. F.; MCCOY, M. A.; DAWSON, L. E. R. *et al.* Effect of plane of nutrition of 1-and 2-year-old ewes in early and mid-pregnancy on ewe reproduction and offspring performance up to weaning. **Animal**, 3, n. 5, p. 657-669, May 2009. Article.

NEVILLE, T. L.; CATON, J. S.; HAMMER, C. J.; REED, J. J. *et al.* Ovine offspring growth and diet digestibility are influenced by maternal selenium supplementation and nutritional intake during pregnancy despite a common postnatal diet. **Journal of Animal Science**, 88, n. 11, p. 3645-3656, Nov 2010. Article.

PEINE, J. L.; JIA, G.; EMON, M. L. V.; NEVILLE, T. L. *et al.* Effects of maternal nutrition and rumen-protected arginine supplementation on ewe performance and postnatal lamb growth and internal organ mass. **Journal of Animal Science**, 96, n. 8, p. 3471-3481, 2018. JOUR.

PHILP, L. K.; MUHLHAUSLER, B. S.; JANOVSKA, A.; WITTERT, G. A. *et al.* Maternal overnutrition suppresses the phosphorylation of 5'-AMP-activated protein kinase in liver, but not skeletal muscle, in the fetal and neonatal sheep. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 295, n. 6, p. R1982-1990, Dec 2008.

PIAGGIO, L.; QUINTANS, G.; SAN JULIAN, R.; FERREIRA, G. *et al.* Growth, meat and feed efficiency traits of lambs born to ewes submitted to energy restriction during mid-gestation. **Animal**, 12, n. 2, p. 256-264, Feb 2018.

POORE, K. R.; CLEAL, J. K.; NEWMAN, J. P.; BOULLIN, J. P. *et al.* Nutritional challenges during development induce sex-specific changes in glucose homeostasis in the adult sheep. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, 292, n. 1, p. E32-E39, Jan 2007. Article.

RAE, M. T.; KYLE, C. E.; MILLER, D. W.; HAMMOND, A. J. *et al.* The effects of undernutrition, in utero, on reproductive function in adult male and female sheep. **Animal Reproduction Science**, 72, n. 1-2, p. 63-71, 2002.

ROOKE, J. A.; HOUDIJK, J. G. M.; MCILVANEY, K.; ASHWORTH, C. J. *et al.* Differential effects of maternal undernutrition between days 1 and 90 of pregnancy on ewe and lamb performance and lamb parasitism in hill or lowland breeds. **Journal of Animal Science**, 88, n. 12, p. 3833-3842, Dec 2010. Article.

SEBERT, S. P.; HYATT, M. A.; CHAN, L. L.; PATEL, N. *et al.* Maternal nutrient restriction between early and midgestation and its impact upon appetite regulation after juvenile obesity. **Endocrinology**, 150, n. 2, p. 634-641, Feb 2009.

SEBERT, S. P.; HYATT, M. A.; CHAN, L. L. Y.; YIALLOURIDES, M. *et al.* Influence of prenatal nutrition and obesity on tissue specific fat mass and obesity-associated (FTO) gene expression. **Reproduction**, 139, n. 1, p. 265-274, Jan 2010. Article.

SEN, U.; SIRIN, E.; ENSOY, U.; AKSOY, Y. *et al.* The effect of maternal nutrition level during mid-gestation on postnatal muscle fibre composition and meat quality in lambs. **Animal Production Science**, 56, n. 5, p. 834-843, 2016. Article.

TYGESEN, M. P.; HARRISON, A. P.; THERKILDSEN, M. The effect of maternal nutrient restriction during late gestation on muscle, bone and meat parameters in five month old lambs. **Livestock Science**, 110, n. 3, p. 230-241, 2007.

VAN DER LINDEN, D. S.; KENYON, P. R.; BLAIR, H. T.; LOPEZ-VILLALOBOS, N. *et al.* Effects of ewe size and nutrition on fetal mammary gland development and lactational performance of offspring at their first lactation. **Journal of Animal Science**, 87, n. 12, p. 3944-3954, Dec 2009. Article.

VAN DER LINDEN, D. S.; KENYON, P. R.; BLAIR, H. T.; LOPEZ-VILLALOBOS, N. *et al.* Effects of ewe size and nutrition during pregnancy on glucose metabolism, fat metabolism and adrenal function of postpubertal female twin offspring. **Animal Production Science**, 50, n. 9, p. 869-879, 2010. Article.

YUNUSOVA, R. D.; NEVILLE, T. L.; VONNAHME, K. A.; HAMMER, C. J. *et al.* Impacts of maternal selenium supply and nutritional plane on visceral tissues and intestinal biology in 180-day-old offspring in sheep. **Journal of Animal Science**, 91, n. 5, p. 2229-2242, May 2013. Article; Proceedings Paper.

WILLIAMS, P. J. *et al.* Hypertension and impaired renal function accompany juvenile obesity: the effect of prenatal diet. **Kidney international**, v. 72, n. 3, p. 279-289, 2007.

VITA

Everton Dezordi Sartori, filho de Nelci Sartori e Nilce Dezordi Sartori, é brasileiro, nascido em Constantina, Rio Grande do Sul, no dia 04 de abril de 1990. De 1996 a 2004 estudou no Colégio municipal de Ensino Fundamental Santa Terezinha na sua cidade natal. No período de 2005 a 2007 cursou o ensino médio na Escola Estadual Técnica Celeste Gobbato na cidade de Palmeira das Missões, obtendo o diploma de Técnico em Agropecuária. Na mesma cidade, nos anos de 2008 a 2012, cursou Zootecnia na Universidade Federal de Santa Maria, campus CESNORS. Durante a graduação desenvolveu atividades de pesquisa e extensão junto ao grupo INOVAZOOT, sob a orientação do professor Dr. João Pedro Velho. Formou-se em julho de 2012 com o trabalho de conclusão de curso intitulado “Produção de leite de vacas Holandês recebendo grãos de linhaça na dieta”. No ano de 2013, trabalhou como representante técnico e comercial da Agropecuária Boqueirão de Passo Fundo e, em abril de 2014 iniciou o curso de mestrado em Zootecnia no programa de pós-graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Obtendo o título de Mestre em março de 2016, como bolsista CAPES, sob orientação do professor Dr Júlio Otávio Jardim Barcellos, com a dissertação “Uso de Levedura na Alimentação de Bovinos de Corte: Uma Revisão Sistemática-Meta-Análise”. Em abril de 2016 iniciou o Doutorado em Zootecnia no mesmo Programa de Pós-Graduação, como bolsista CAPES, sob orientação do professor Dr. Júlio Otávio Jardim Barcellos, submetendo sua tese a exame em março de 2020.