

# EFEITOS DA NUTRIÇÃO DE MATRIZES GESTANTES NO IMPRINTING FETAL EM SUÍNOS: REVISÃO

*Acceptance date: 02/05/2024*

### **Jessica Mansur Siqueira Crusóé**

Universidade de Federal Viçosa  
Florestal – Minas Gerais (Brasil)  
<https://orcid.org/0009-0007-4210-8430>

### **Leonardo França da Silva**

Universidade de Federal Viçosa  
Viçosa – Minas Gerais (Brasil)  
<https://orcid.org/0000-0002-9710-8100>

### **Genelício Crusóé Rocha**

Universidade de Federal Viçosa  
Viçosa – Minas Gerais (Brasil)

### **Leonardo Fonseca Faria**

Universidade de Federal Viçosa  
Viçosa – Minas Gerais (Brasil)

### **Victor Crespo de Oliveira**

Universidade Estadual Paulista  
Botucatu – São Paulo (Brasil)  
<https://orcid.org/0000-0003-2719-9972-5380>

### **Matheus Faria Souza**

Universidade de Federal Viçosa  
Viçosa – Minas Gerais (Brasil)

### **Diego de Ávila Martins Braga**

Universidade de Federal Viçosa  
Viçosa – Minas Gerais (Brasil)

### **Denis Medina Guedes**

Universidade de Federal Viçosa  
Florestal – Minas Gerais (Brasil)  
<https://orcid.org/0009-0004-9847-8471>

### **Michael Bergsten Eliphelete Rodrigues Barbosa**

Universidade de Federal Viçosa  
Florestal – Minas Gerais (Brasil)

### **Cauã Godinho Gomes Fraga**

Universidade de Federal Viçosa  
Florestal – Minas Gerais (Brasil)

### **Pedro Arthur Rezende Aguiar Moura**

Universidade de Federal Viçosa  
Florestal – Minas Gerais (Brasil)

### **Juarez Lopes Donzele**

Universidade de Federal Viçosa  
Viçosa – Minas Gerais (Brasil)

**RESUMO:** Com os avanços do melhoramento genético, os nutricionistas observaram a necessidade de adequar os programas nutricionais ao potencial genético e a capacidade de produção das matrizes atualmente disponíveis no mercado, afim de garantir melhor desempenho e produtividade dos leitões nascidos. No manejo nutricional da fêmea

gestante, deve ser considerado o desenvolvimento adequado da placenta e cordão umbilical para garantir o aporte de nutrientes e oxigênio para o desenvolvimento fetal. O aumento do número de fetos no útero leva a um aumento na competição de oxigênio e nutrientes pelos fetos acarretando em nascimento de leitões com menor peso e mais fracos que são sinais característicos do chamado crescimento intra-uterino retardado (CIUR). Quando não há adequado desenvolvimento, os leitões leves apresentam desempenho limitado ao longo do ciclo de produção, necessitando de estratégias que diminuam a frequência de nascidos na categoria de baixa viabilidade. Resultados positivos têm sido alcançados com a suplementação da ração de gestação, aumentando a sobrevivência embrionária, a distribuição de nutrientes, o peso do feto e conseqüentemente melhorando o desempenho pós-natal da leitegada. Diante do exposto, são destacados na presente revisão os efeitos da nutrição de matrizes gestantes no desenvolvimento fetal.

**PALAVRAS-CHAVE:** nutrientes, porcas, feto, placenta

**ABSTRACT:** With advances in genetic improvement in swines, it is important to adapt nutritional programs to the genetic potential and production capacity of sows, in order to guarantee better performance and productivity of piglets born. In the nutritional management of the pregnant female, adequate development of the placenta and umbilical cord should be considered to ensure nutrient and oxygen supply for fetal development. The increase in the number of fetuses in the uterus leads to an increase in competition of oxygen and nutrients by the fetuses leading to the birth of smaller and weaker piglets that are characteristic signs of retarded intrauterine growth. When there is no adequate development, piglets with low weight birth present limited performance throughout the production cycle, necessitating strategies that reduce the frequency of low birth weight piglets. Positive results have been achieved with supplementation of the feed gestation, increasing embryo survival, nutrient distribution, fetal weight and consequently improving the postnatal performance of the litter. The effects of the nutrition of pregnant sows on fetal development are highlighted in the present review.

**KEYWORDS:** nutrients, sows, fetus, placenta.

## INTRODUÇÃO

A nutrição de fêmeas suínas tem evoluído consideravelmente nos últimos anos. Com os avanços do melhoramento genético, os nutricionistas observaram a necessidade de adequar os programas nutricionais ao potencial genético e a capacidade de produção das matrizes atualmente disponíveis no mercado.

As taxas de ovulação dessas matrizes estão cada vez maiores, originando as chamadas fêmeas hiperprolíficas ou de alta prolificidade. A hiperprolificidade caracterizada pela produção de leitegadas numerosas, associada às mudanças no manejo, possibilitou em alguns sistemas a produção superior de 30 leitões desmamados/fêmea/ano (AGRINESS, 2015). A hiperprolificidade é uma característica desejável, visto a produção de um maior número de leitões para o sistema de produção, no entanto, leitões de baixa viabilidade resultantes da maior lotação intrauterina requerem maior atenção e mão de obra, sendo parte dos problemas advindos das matrizes atuais.

Quando ocorre aumento do número de fetos, o fluxo sanguíneo uterino também aumenta, porém, não em proporção suficiente, o que reduz o fluxo sanguíneo para os fetos, diminuindo o suprimento de nutrientes e oxigênio para cada (FOXCROFT et al., 2006). Assim, é possível verificar uma correlação negativa entre o peso ao nascer e o número de nascidos, reduzindo de 25 a 35 gramas no peso médio para cada leitão adicional (DEVILLERS et al., 2007).

No manejo nutricional da fêmea gestante, deve ser considerado o desenvolvimento adequado da placenta e cordão umbilical para garantir o aporte de nutrientes e oxigênio para o desenvolvimento fetal (LIU et al., 2012). O aumento do número de fetos no útero leva a um aumento na competição de oxigênio e nutrientes pelos fetos acarretando em nascimento de leitões com menor peso e mais fracos que são sinais característicos do chamado crescimento intrauterino retardado (CIUR) (FOXCROFT et al., 2006). Esse aumento na competição por nutrientes pode causar deficiência nutricional nestes animais ainda no útero, que para aumentar as chances de sobrevivência se adaptam através de alterações fisiológicas e metabólicas. No entanto, essas modificações ocorrem em nível de genoma, podendo permanecer ao longo da vida do animal, o que é chamado de programação pré-natal (WU et al., 2004). Quando não há adequado desenvolvimento, os leitões leves apresentam desempenho limitado ao longo do ciclo de produção (alta mortalidade, pior conversão alimentar, menor ganho de peso e piora na qualidade da carne), necessitando de estratégias que diminuam a frequência de nascidos na categoria de baixa viabilidade (GONDRET et al., 2006).

Leitões de baixo peso ao nascimento apresentam menores chances de sobrevivência, devido ao menor nível de reservas corporais, alta sensibilidade ao frio e dificuldades de realização da primeira mamada. Além disso, estes animais de baixo peso tem um crescimento limitado pela hipertrofia de suas fibras musculares, pois o crescimento do número de fibras musculares é estabelecido durante o desenvolvimento fetal (WIGMORE & STICKLAND, 1983).

Em trabalho avaliando o peso ao nascer e desempenho subsequente, REHFELDT & KUHN (2006) verificaram que existe um efeito do peso ao nascer sobre o desempenho dos leitões na fase de creche e terminação. Estes autores concluíram que os leitões com peso ao nascimento entre 0,8 e 1,2 kg apresentam um menor peso vivo e menor peso de carcaça aos 182 dias de idade quando comparados aos leitões médios ou pesados ao nascimento.

O crescimento e desenvolvimento fetal é um processo biológico complexo que apesar de ser guiada pelo genoma, essa regulação genética pode ser influenciada pelo ambiente intrauterino e pela nutrição materna. Esses fatores podem interferir no tamanho e capacidade funcional da placenta, transferência de nutrientes e oxigênio da matriz para o feto, viabilidade de nutrientes para o feto e em vias metabólicas, podendo causar problemas irreversíveis nos animais. Assim, fica evidenciado que o crescimento pré-natal em mamíferos placentários é sensível aos efeitos diretos e indiretos da nutrição materna

em todos os estágios desde a maturação do ócito até o nascimento (REHFELDT et al., 2006; FERGUSON, 2005).

Além dos estudos mostrando o comprometimento no desenvolvimento de leitões mais leves ao nascimento, também é evidenciado perda na qualidade da carne (GONDRET et al., 2006; REHFELDT & KUHN, 2006). Assim, o peso ao nas cimento está diretamente relacionado à qualidade do leitão, que, por sua vez, está relacionado à sua capacidade de sobrevivência e a seu desempenho pós-natal. Dessa forma, o peso ao nascer é uma importante característica econômica para a suinocultura.

O entendimento dos processos relacionados ao desenvolvimento fetal em animais de produção tem sido alvo de pesquisas recentes. A partir desse conhecimento, torna-se possível a adoção de estratégias alimentares durante os diferentes estágios da gestação que possam resultar em incrementos na deposição de tecido muscular, o que resultaria em curto prazo em maior uniformidade de leitegada e em médio/longo prazo, em melhorias no desempenho da progênie bem como na qualidade da carne destes animais.

### **Crescimento intrauterino retardado**

O crescimento intrauterino retardado (CIUR) pode ser definido como a redução no crescimento e desenvolvimento de embriões e fetos de mamíferos ou de seus órgãos durante a gestação. Em granjas, devido à facilidade de mensuração do peso fetal relativo à idade gestacional ou ao nascimento, estes parâmetros podem ser usados como critério prático para se detectar o CIUR (WU et al., 2006).

Perdas significativas de embriões e fetos podem ocorrer durante todo o período de gestação (GEISERT & SCHMITT, 2002; JONKER, 2004). Além da contribuição genética dos pais, o crescimento e desenvolvimento fetal são afetados pelo ambiente e por uma variedade de fatores. Entre estes, inclui a nutrição materna (baixa ou alta ingestão de alimentos ou desequilíbrio de nutrientes), má absorção intestinal materna, ingestão de substâncias tóxicas, temperatura ambiental e estresse, distúrbios no metabolismo materno ou fetal entre outros (MELLOR, 1983; MCEVOY et al., 2001; REDMER et al., 2004; WU et al., 2004). Assim, vários fatores podem prejudicar o crescimento fetal e causar o CIUR, sendo os dois principais fatores a capacidade uterina insuficiente e a nutrição materna.

Entre os animais domésticos, a ocorrência de CIUR em suínos é maior. Antes dos 35 dias de gestação, os embriões suínos são distribuídos de forma uniforme nos cornos uterinos (ANDERSON & PARKER, 1976). Depois deste período, a capacidade uterina se torna um fator limitante para o crescimento fetal, embora a distribuição destes esteja uniforme (KNIGHT et al., 1977). A diferença de crescimento entre os fetos no útero é mais evidente no final da gestação, onde o número de fetos excede cinco por corno uterino (PERRY & ROWELL, 1969).

Diferente de equinos e ruminantes, os suínos geralmente têm maior habilidade para mobilização de reservas corporais para direcionar para a nutrição dos fetos. Portanto, uma moderada restrição alimentar não seria suficiente para causar CIUR. Em trabalho realizado por ATINMO et al. (1974), foi observado que a restrição de 50% de ração para porcas gestantes não influenciou o peso dos leitões ao nascimento. Em contrapartida, BUITRAGO et al. (1974) observaram que uma restrição alimentar mais severa durante todo o período de gestação, de 8.0 para 2.0 Mcal de energia digestível diária, resulta em redução do peso e redução das fibras musculares de leitões ao nascimento.

Quando a matriz não recebe uma nutrição adequada durante o período de gestação, o feto sofrerá adaptações que o permitam sobreviver após o nascimento. Ocorrerão mudanças na taxa metabólica do feto com alteração da produção hormonal e redirecionamento do fluxo sanguíneo para proteger os órgãos-chave, tais como cérebro. Portanto, um animal acometido por CIUR possui órgãos menores, com exceção do cérebro. Este fenômeno é conhecido como “Brain sparing effect” (efeito de poupar o cérebro). Dessa forma, uma boa medida para se determinar a existência de CIUR seria a relação entre o peso do cérebro e do fígado. Em animais normais, esta relação é menor que um. A ocorrência de placentas pouco desenvolvidas também pode estar associada ao CIUR, visto que o peso das placentas e o fluxo sanguíneo placentário estão correlacionados ao peso dos fetos (TOWN et al., 2004).

Além de comprometer a sobrevivência do animal, o CIUR deixa sequelas permanentes que acometem determinados parâmetros zootécnicos tais como composição corporal, conversão alimentar, qualidade da carne, desempenho reprodutivo e saúde ao longo da vida do animal (WU et al., 2006). Estes mesmos autores também observaram maior mortalidade de leitões com CIUR antes do desmame e aqueles que sobrevivem sofrem atraso de crescimento permanente.

Geralmente, leitões com peso ao nascimento menor que 1,1 kg têm crescimento mais lento, são menos eficientes e possuem carcaças com maior proporção de gordura e menos músculos, quando comparados com leitões mais pesados com o mesmo peso ao abate (GONDRET et al., 2006).

O crescimento fetal restrito está associado com estruturas, metabolismo e funções anormais do intestino (WU et al., 2006). A redução do crescimento fetal causado por uma nutrição materna inadequada ou por superlotação uterina tem efeitos deletérios no intestino ocorrendo uma diminuição de sua massa e conseqüentemente má absorção de nutrientes. WANG et al. (2008) utilizando análises proteômica, verificaram diferenças na expressão de 11 proteínas no intestino delgado de leitões com CIUR, sendo essas proteínas relacionadas com o metabolismo energético, resposta imune, estruturas celulares e funções antioxidantes. Estes autores também observaram alterações no proteoma do fígado de suínos recém-nascidos com CIUR relacionados com o metabolismo do ferro. As transferrinas são proteínas responsáveis pelo transporte de ferro e a redução dessas

proteínas transportadoras no fígado de neonatos com CIUR pode resultar em deficiência de ferro causando anemia nesses animais. Também foi constatada a alteração em 12 proteínas relacionadas com a síntese e degradação proteica, que está relacionado com a diminuição do número de fibras musculares em leitões acometidos com CIUR.

Dessa forma, pode-se concluir que o CIUR tem efeitos no proteoma do intestino delgado, fígado e músculo esquelético de leitões recém-nascidos, causando alteração na sinalização celular, resposta imune, aumento da proteólise, redução da síntese de polipeptídios, comprometendo a saúde e o desempenho futuro desses animais.

Um fator importante na regulação fetal e crescimento da placenta é o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1) é um polipeptídio produzido pelo fígado em resposta ao hormônio de crescimento (GH).

Este fator promove a proliferação, diferenciação, migração, agregação e inibem a apoptose das células de mamíferos (CLEMMONS, 1997). CHEN et al. (2011) avaliaram a expressão de mRNA de IGF-1 no músculo longissimus dorsi, fígado e rins de leitões normais e com CIUR e verificaram que a expressão de IGF-1 tem uma correlação positiva com o peso corporal, dos rins e fígado. A expressão de IGF-1 foi maior em leitões com peso normal quando comparado a aqueles com CIUR.

Além disso, as concentrações dos aminoácidos arginina, ornitina, prolina, glutamina e poliaminas são menores no músculo esquelético de fetos suínos com CIUR. Dessa mesma forma, as concentrações de prolina são bem menores também no alantoide e fluido amniótico destes animais (WU et al., 2008).

## **Fases da gestação da matriz suína**

A duração da gestação em suínos é em média 114 dias, podendo variar em quatro dias, para mais ou menos, depende da genética, linhagem e ambiente (PANZARDI et al., 2007). A necessidade nutricional da matriz é determinada pela demanda para a manutenção, ganho materno e fetal durante a gestação, e essas proporções de ganho são influenciadas pela fase de gestação e prolificidade principalmente (ABREU et al., 2013).

As fases gestacionais são englobadas em três eventos: até 21 dias, onde ocorre a ligação do embrião e início da formação da placenta; dos 21 aos 75 dias, fase em que ocorre a formação das fibras musculares fetais; dos 75 dias até o parto, onde há um crescimento significativo do feto e das glândulas mamárias (KIM et al., 2009).

O primeiro terço da gestação é caracterizado pela ligação embrio-maternal, início da formação da placenta e anexos fetais, o que exige menor necessidade de ganho de peso e reserva energética da fêmea. Nesta fase, tanto a subnutrição como uma supernutrição pode ser prejudicial. Uma alimentação deficiente pode resultar em menor síntese de óxido nítrico e poliaminas resultando em menor vascularização placentária e transferência de nutrientes da mãe para o feto. Por outro lado, um maior consumo alimentar durante o início da gestação

também pode exercer influência negativa na sobrevivência embrionária. Isto é atribuído à redução da concentração de progesterona plasmática, devido ao aumento do fluxo sanguíneo e do catabolismo hepático deste hormônio, causados pelo alto consumo de alimento (DEN HARTOG et al., 1994). A progesterona influencia as atividades secretórias do útero e do oviduto necessárias para o embrião em desenvolvimento (FOXCROFT et al., 2000). O período crítico para sobrevivência embrionária compreende as primeiras 48 e 72 horas da gestação, onde então, recomenda-se limitar o consumo de ração (JINDAL et al., 1996).

Portanto, o manejo nutricional tem como objetivo melhorar a sobrevivência embrionária e suprir de forma adequada para que a placenta e seus anexos tenham uma formação adequada (ECHEVERRI, 2004). É de fundamental importância a estimulação da angiogênese nesta fase para ter melhor crescimento celular e troca de gases e nutrientes entre a mãe e o feto, garantindo assim, um melhor desenvolvimento fetal (ALMEIDA, 2009).

O terço médio da gestação é uma fase em que há a recuperação das reservas corporais das fêmeas, mobilizadas na lactação anterior. A nutrição após o período crítico inicial da prenhez e até o início do terço final da gestação influencia mais a composição corporal da fêmea do que o tamanho da leitegada ou o peso dos leitões (CLOSE & COLE, 2001), apesar de ser nessa fase em que há o estabelecimento do número de fibras musculares nos fetos. O número de fibras musculares dos fetos está relacionado com a eficiência do crescimento após o nascimento (DWYER et al., 1993). Quando o número de fibras é reduzido, ocorre a queda do desempenho e ganho de peso destes leitões (GONDRET et al., 2005). Sendo assim, a nutrição nesta fase, é importante visar a formação de fibras musculares primárias e secundárias dos fetos a fim de garantir melhor desempenho pós-natal.

No terço final da gestação é o período que ocorre o maior desenvolvimento da glândula mamária e crescimento fetal, dessa forma, é necessário um maior aporte proteico e energético quando comparado às fases inicial e intermediária, resultando em aumento das exigências nutricionais das fêmeas suínas (MCPHERSON et al., 2004).

Outro fato a ser considerado nesta fase final, é que após 90 a 95 dias, ainda há continuidade do processo de hipertrofia muscular dos fetos, logo, o fluxo de nutrientes e oxigênio somado à nutrição materna são importantes e podem influenciar o peso ao nascimento dos leitões (ALMEIDA, 2009). Deve ser considerado que o maior fornecimento de energia durante a gestação pode resultar em um menor consumo de ração durante a lactação.

Portanto, se faz necessária uma perfeita integração entre essas duas fases, para que seja alcançado um melhor desempenho reprodutivo das matrizes, e, conseqüentemente, uma maior longevidade das mesmas dentro do plantel reprodutivo.

Conhecendo as diferentes fases da gestação, torna-se possível adequar os programas nutricionais de cada uma das fases de modo a favorecer os principais eventos. Uma nutrição equilibrada terá como conseqüências uma melhor taxa de sobrevivência fetal e peso ao nascimento viável para o sistema de produção.

## Placentação e crescimento fetal

No início da gestação, existe a necessidade do fornecimento de condições para a sobrevivência embrionária com consequente aumento da leitegada. Uma subnutrição ou supernutrição, neste período, pode ser prejudicial. A capacidade uterina pode afetar o tamanho da leitegada e o peso ao nascimento dos leitões, que é altamente dependente da quantidade de nutrientes fornecidos através da placenta. A formação placentária apresenta um desenvolvimento expressivo do 12º a 30º dia de gestação e após este período, a placenta encontrase completamente formada (ECHEVERRI, 2004).

A capacidade funcional da placenta é extremamente importante para o desenvolvimento dos leitões, uma vez que o desempenho pós-natal é determinado, em grande parte, pelo desenvolvimento intrauterino (FOXCROFT & TOWN, 2004). O desenvolvimento da placenta dos leitões é estimulado por fatores regulatórios do crescimento representados pelo fator de crescimento semelhante à insulina e fator de crescimento vascular endotelial (DANTZER & WINTHER, 2001). A placenta forma estruturas que se ligam ao endométrio, formando uma superfície de contato essencial para a troca de nutrientes, gases respiratórios e produtos do metabolismo entre as circulações materna e fetal. Essa estrutura que liga o embrião ao endométrio ocorre pela interdigitação do córion com o epitélio endometrial, que são locais de aberturas das glândulas uterinas as quais são recobertas pelo córion. As aréolas são estruturas de absorção especializadas que se desenvolvem a partir dos 15 dias de gestação, utilizadas para a transferência de macromoléculas. Assim, a superfície da placenta dos suínos é formada por complexos areolares e de subunidades interareolares responsáveis pela transferência de nutrientes e trocas sanguíneas (GEISERT & YELICH, 1997).

Para a nutrição e sobrevivência do feto, além do número de pontos de transferência de macromoléculas, é fundamental considerar o aporte sanguíneo através da vascularização. Na superfície do corioalantóide, a bicamada formada pelo epitélio do trofoblasto e endométrio desenvolve dobras microscópicas aos 35 dias de gestação, as quais são o ponto de contato entre os capilares fetais e maternos (VALLET et al., 2009).

Uma placenta pouco eficiente passa a ser a principal responsável pelo aumento da taxa de mortalidade pré-natal. As placentas mais eficientes na disponibilização de nutrientes para o feto são decorrentes de maior fluxo sanguíneo, como observado nas fêmeas da raça chinesa Meishan, as quais desenvolvem placentas menores ocupando reduzido espaço uterino, porém há intensa proliferação de vasos sanguíneos na membrana cório-alantoide, possibilitando maior sobrevivência embrionária, leitegadas numerosas e mais homogêneas (WILSON et al., 1998). Fatores que influenciam os aspectos de desenvolvimento e função da vascularização da placenta podem ter efeito marcante no crescimento fetal e, portanto, com consequências na sobrevivência e crescimento neonatal. Por exemplo, uma alimentação desequilibrada, no início da gestação, pode resultar em menor síntese de óxido nítrico e de

poliaminas, resultando menor vascularização placentária e transferência de nutrientes da mãe ao feto, levando a uma subnutrição fetal.

Entre os nutrientes, os aminoácidos são considerados os mais importantes para o crescimento fetal, devido à necessidade destes para ativar os mecanismos da síntese de proteína nas células (RHOADS & WU, 2009). Além disso, os aminoácidos regulam diversas rotas metabólicas a fim de garantir a sobrevivência, crescimento, desenvolvimento, reprodução e saúde de animais e humanos (WU et al., 2009). Segundo estes mesmos autores, os produtos do catabolismo da arginina, como o óxido nítrico e as poliaminas, desempenham papel importante no crescimento placentário.

Segundo MCPHERSON et al. (2004), a composição dos tecidos fetais sofre mudanças durante o período de gestação. Além disso, a deposição de proteína e a gordura ocorrem de forma mais acelerada depois de 69 dias de gestação. Esses resultados indicam que deve haver um suporte adequado de proteínas e lipídeos para porcas gestantes para assegurar um adequado crescimento do tecido fetal, principalmente depois de 69 dias de gestação.

O crescimento do fígado nos fetos ocorre rapidamente nos estágios iniciais da gestação e o seu crescimento vai diminuindo enquanto o crescimento fetal progride. Uma explicação por esse rápido desenvolvimento do fígado é o aumento da atividade eritropoiética neste órgão durante o início da gestação (DYCE et al., 1996).

Durante o crescimento pré-natal, a formação dos eritrócitos ocorre no fígado, baço e na medula óssea, ao passo que durante o crescimento pós-natal, a formação dos eritrócitos ocorre quase que exclusivamente na medula óssea (REECE, 1997).

## **Crescimento e desenvolvimento das fibras musculares nos fetos**

A formação do tecido muscular esquelético ocorre durante a fase embrionária (COSSU & BORELLO, 1999). A regulação deste processo envolve a ativação, proliferação e diferenciação de várias linhagens de células miogênicas e dependem da expressão e atividade de fatores de transcrição, conhecidos como fatores de regulação miogênica (MRF). Durante o desenvolvimento do embrião, o comprometimento das células miogênicas do mesoderma com linhagem miogênica depende da sinalização oriunda de tecidos circundantes, tais como notocorda e o tubo neural (CHARGE & RUDINIKI, 2004). Estes sinais são responsáveis pela ativação de genes e/ou fatores de transcrição capazes de transformar células não musculares em células com fenótipo muscular (PAULINO & DUARTE, 2013).

A formação do tecido muscular é uma função de baixa prioridade na partição dos nutrientes quando comparado a órgãos como cérebro, coração e fígado (DU et al., 2010). Portanto, o desenvolvimento do músculo esquelético é particularmente vulnerável a disponibilidade de nutrientes (ZHU et al., 2006). Nas espécies múltiparas, como na suína,

há naturalmente uma variação no peso ao nascimento, sendo esta variação fortemente relacionada com o número de fibras musculares presentes. Leitões com menor peso ao nascer apresentam um menor número de fibras musculares, sendo decorrente de um menor número de fibras que se diferenciaram durante o período de miogênese pré-natal, por motivos genéticos (cruzamento, genótipo) ou maternos (nutrição).

O músculo esquelético constitui o principal componente da carcaça de animais destinados à produção de carne. O baixo peso dos leitões ao nascer parece estar associado à redução do número de fibras musculares estabelecidas ainda no útero (WIGMORE & STICKLAND, 1983). Leitões nascidos com menor número de fibras musculares normalmente tem menor potencial de crescimento que animais nascidos com maior quantidade de fibras, concluindo assim que um maior número de fibras musculares é necessário para um melhor crescimento e desempenho (DWYER et al., 1993).

Um dos principais fatores responsáveis pela redução da deposição de proteína no músculo esquelético e aumento da gordura em fetos com CIUR é a regulação metabólica anormal do turnover proteico, adipogênese e biogênese mitocondrial. Leitões recém-nascidos com CIUR têm maior abundância de proteossoma no músculo esquelético e fígado, o que aumenta a degradação de proteínas quando comparados com leitões nascidos com peso normal (WANG et al., 2008).

Estudos revelam a presença de quatro grupos de fatores reguladores da miogênese: myoD, myf5, myogenina e MRF4 (myf6), sendo que todos podem ativar a diferenciação da musculatura esquelética. Estes fatores reguladores da miogênese consistem num grupo de fatores de transcrição responsáveis pela regulação central do programa de desenvolvimento muscular esquelético (MALTIN et al., 2001). Experimentos demonstraram que o myoD possui uma função principal na formação e na sobrevivência dos mioblastos, desempenhando um importante papel na diferenciação do mioblasto, enquanto acredita-se que o miogenina está envolvido na diferenciação final em miotubos (RAWLS, et al., 1995).

Em um trabalho realizado por TOWN et al. (2004), foi verificado um efeito moderado do processo de superlotação uterina na expressão de fatores reguladores da miogênese, como miogenina e myoD. Os autores concluíram que a superlotação intrauterina aos 30 dias de gestação pode causar um impacto na diferenciação das fibras musculares em virtude da redução da expressão da miogenina.

A multiplicação do número de fibras musculares (hiperplasia) ocorre na fase fetal e o número de fibras está completo ao nascimento do animal. Dois tipos de fibras musculares são formados durante o desenvolvimento fetal, as primárias e secundárias. As fibras musculares primárias são formadas pela fusão rápida dos mioblastos formando os miotubos primários e as secundárias são formadas na superfície das fibras primárias. Nos suínos, as fibras primárias estão presentes aos 35 dias de gestação e seu número cresce gradualmente até os 60 dias. A formação das fibras secundárias ocorre rapidamente por volta dos 54 a 90 dias de gestação (WIGMORE & STICKLAND, 1983), completando o processo de hiperplasia por volta dos 90 dias de gestação.

As fibras primárias são mais resistentes aos fatores ambientais, enquanto as secundárias são mais susceptíveis a fatores relacionados a variações hormonais e nutricionais (HANDEL & STICKLAND, 1987). A principal razão da menor formação de fibras musculares no feto é a subnutrição uterina, que pode ser explicado pela distribuição dos fetos nos cornos uterinos, definindo uma diferenciação no aporte nutricional. Animais refugos normalmente são provenientes de placenta com menor peso e reduzido fluxo sanguíneo enquanto leitões de maior peso são provenientes de placenta com maior peso e fluxo sanguíneo indicando uma diferença no aporte nutricional (DWYER et al., 1993). A restrição de nutrientes durante o início e no meio do período de desenvolvimento reduz o número de fibras musculares, enquanto a restrição durante o final da gestação reduz o tamanho das fibras musculares e a formação de adipócitos intramusculares (DU et al., 2010).

Os mecanismos pelos quais os hormônios agem sobre o crescimento muscular fetal ainda não são bem conhecidos. É possível que exista uma relação entre os diferentes hormônios que estão ligados ao crescimento e as substâncias denominadas de repartidores de nutrientes. Estas substâncias são chamadas assim devido à sua capacidade de redirecionar a distribuição de nutrientes em função da alteração do metabolismo da célula. Dessa forma, os nutrientes utilizados para a produção de tecido adiposo seriam direcionados para aumentar a deposição de tecido muscular (RICKS et al., 1984).

Quando se tem um adequado aporte nutricional durante o segundo terço da gestação, onde ocorre a formação das fibras musculares nos fetos, observa-se uma melhora na capacidade oxidativa nos músculos (MARKHAM et al., 2009). Um maior número de fibras oxidativas podem produzir carne de melhor qualidade com cor mais intensa, pH adequado e redução da perda por gotejamento (CHANG et al., 2003).

Após o nascimento, o crescimento muscular ocorre por meio da hipertrofia das células musculares pré-existentes e esse processo é dependente das células satélites. As células satélites são mioblastos indiferenciados que permanecem entre a membrana plasmática da fibra muscular e a lâmina basal (CHARGER & RUDINIKI, 2004), que quando estimulada, é ativada, proliferando e fundindo com a fibra muscular pré-existente. Os núcleos derivados das células satélites começam a sintetizar proteínas, aumentando o volume muscular através da formação de novos sarcômeros. No entanto, se houver a formação insuficiente de fibras musculares durante a fase fetal, o crescimento do músculo pós-natal é severamente limitado.

Dessa forma, é de fundamental importância o conhecimento de como manipular o desenvolvimento intrauterino do animal com o objetivo de maximizar a formação de fibras musculares, proporcionando assim, maior potencial de crescimento do animal em sua vida pós-natal (PAULINO & DUARTE, 2013).

## Suplementação de arginina

A arginina é um aminoácido utilizado para síntese proteica e é metabolizada em glutamina, glutamato, prolina, aspartato, asparagina, ornitina e citrulina, com grande importância biológica para o desenvolvimento placentário e fetal (WU et al., 2009).

A síntese da arginina ocorre principalmente no eixo intestino-renal, sendo que células do epitélio do intestino delgado produzem citrulina e células dos túbulos proximais, nos rins, extraem a citrulina da circulação sanguínea, convertendo-a em arginina, devolvendo-a para a circulação. A arginina, quimicamente denominada ácido 2-amino-5-guanidopentanóico, é considerada um aminoácido condicionalmente não essencial para suínos, haja vista que é primordialmente necessária dos 3 aos 21 dias de idade, momento em que o organismo animal é capaz de sintetizar cerca de 60% de suas exigências. Sendo assim, a suplementação de arginina em dietas para porcas gestantes e lactantes tem sido uma ferramenta para maximizar o desempenho de leitões lactantes.

A nutrição aminoacídica é primordial para o desenvolvimento dos fetos, influenciando de forma positiva a maturação dos principais sistemas (muscular, cardiovascular, digestório, respiratório, esquelético, entre outros). Nesse contexto, a arginina desempenha importante papel no desenvolvimento de fetos de mamíferos (WU et al., 2007).

A suplementação de aminoácidos na ração de porcas em gestação pode resultar em melhor desempenho reprodutivo com leitegadas mais pesadas e uniformes. A arginina é o aminoácido mais estudado na tentativa de minimizar e/ou reduzir os efeitos da superlotação uterina sobre o tamanho e qualidade da leitegada. Este aminoácido influencia na angiogênese e desenvolvimento vascular providenciando mais nutrientes e oxigênio da porca para os fetos (LIU et al., 2012).

A arginina é precursora do óxido nítrico e responsável pela síntese de poliaminas, sendo assim, os aminoácidos da família da arginina (arginina, prolina e glutamina) são substratos essenciais para um bom desenvolvimento da placenta e de fetos suínos (WU et al., 2004). O óxido nítrico e as poliaminas são essenciais ao crescimento placentário e para a angiogênese.

O óxido nítrico é um importante fator vaso-relaxante que regula o fluxo sanguíneo materno-fetal e, portanto, a transferência de oxigênio da mãe para o feto (BIRD et al., 2003). As poliaminas, que são sintetizadas na placenta suína a partir de substratos derivados da prolina, regulam o DNA e síntese proteica, estando diretamente relacionadas à proliferação e diferenciação celular (WU et al., 2005). Segundo estes mesmos autores, o fluido alantoide de suínos é rico em arginina aos 40 dias de gestação e essa abundância nos fluidos fetais está relacionada à elevada síntese de óxido nítrico e poliaminas pela placenta suína durante a primeira metade da gestação, quando o seu crescimento é mais rápido.

O número de leitões natimortos pode ser reduzido com a inclusão de arginina à dieta ao final da gestação, visto que o óxido nítrico melhora o fluxo sanguíneo e consequentemente a passagem de nutrientes da mãe para o feto, o que possibilita maior sobrevivência dos fetos. MATEO et al. (2007) observaram redução de 65% de leitões natimortos e aumento do peso da leitegada ao nascimento quando leitões receberam 1% de arginina dos 30 até os 110 dias de gestação. Resultado semelhante foi encontrado por REMAEKERS et al. (2006), que constatou que o fornecimento de 40 g/dia de Larginina dos 14 aos 28 dias de gestação aumentou o tamanho da leitegada de +0,8 leitão/leitegada. Em contrapartida, LIMA (2010) não verificou diferença no número total de leitões nascidos vivos em porcas suplementadas com arginina durante a gestação, pois o fornecimento das dietas foi iniciado na fase final da gestação (90 dias), de modo que o tamanho da leitegada já fora determinado no primeiro mês gestacional.

Arginina e glutamina podem estar envolvidas na melhora da miogênese de fetos, colaborando para um melhor desempenho pós-natal de leitões de matrizes suínas híperprolíficas. Em estudos realizados por BÉRARD & BEE (2010) foi observado que a suplementação de arginina para porcas em gestação afetou de forma positiva a formação das miofibras primárias nos fetos, que, como sabemos, pode ter efeitos positivos no crescimento do músculo após o nascimento, composição e qualidade da carcaça desses animais. Entretanto, segundo HAZELEGER et al. (2007), a melhoria na formação das miofibras primárias não se deve diretamente a suplementação de arginina na dieta de gestação, e sim no aumento da angiogênese placentária.

A glutamina é abundante nas proteínas teciduais fetais e a sua deficiência é o principal fator que contribui para o aparecimento de CIUR. Portanto, a sua utilização na ração de porcas gestantes pode trazer benefícios como aumento do peso do leitão ao desmame e reduzir a incidência de CIUR. Já a suplementação simultânea de arginina e glutamina na ração de porcas em gestação melhora significativamente o desempenho reprodutivo das porcas primíparas (WU et al., 2011). Isso em virtude que os dois aminoácidos regulam a síntese proteica por ativarem a produção de poliaminas.

Desse modo, a suplementação com arginina para fêmeas gestantes parece não apresentar efeitos sobre o desempenho das fêmeas, mas sim da leitegada, influenciando positivamente alguns índices zootécnicos.

## **Suplementação de ractopamina**

Outra forma de melhorar o desenvolvimento fetal é a utilização de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, onde o mais utilizado é a ractopamina, que é conhecida como um modulador agonista  $\beta$ -adrenérgico da classe das fenetanolaminas, um promotor do crescimento que age como modificador do metabolismo do animal proporcionando menor deposição de tecido adiposo e maior porcentagem de carne magra na carcaça, sendo análogo estrutural de hormônios denominados como catecolaminas (adrenalina e noradrenalina).

KIM et al. (1994) observou que leitões provenientes de porcas alimentadas com Salbutamol durante o primeiro terço da gestação apresentaram aumento no número de fibras musculares. HOSHI et al. (2005), suplementando porcas com ractopamina de 25 a 50 dias de gestação, constataram maior ganho de peso da progênie. Da mesma forma, GATFORD et al. (2009) constataram que a suplementação de 20 mg/kg de ractopamina melhorou o desempenho dos leitões nascidos com aumento de 9% no ganho de peso, e o desenvolvimento do tecido muscular esquelético. Em estudo mais recente, GARBOSSA et al. (2015) testaram a suplementação combinada de ractopamina e arginina para porcas gestantes e constataram que a combinação destes não resultou em efeitos aditivos, aumentando apenas o número de leitões nascidos vivos, porém, observaram melhora no desempenho e crescimento muscular das fibras do músculo semitendinoso de leitões recém-nascidos. Sendo assim, é necessário mais estudo sobre a combinação desses aditivos nas dietas de porcas gestantes para melhor entendimento de seus efeitos.

Embora sejam poucos trabalhos que estudam a relação dos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos com o desenvolvimento fetal, estudos indicam que períodos de suplementação mais extensos não são necessariamente os responsáveis pelos melhores efeitos. Este comportamento se deve à diminuição da sensibilidade dos receptores beta aos agonistas após a exposição por períodos mais prolongados (MOODY et al., 2000). O processo de dessensibilização ocorre através da fosforilação da região C-terminal dos  $\beta$ -receptores. Essa fosforilação induz as proteínas G a se ligarem a outras proteínas, resultando na desativação dos receptores (PIPPIG et al., 1993).

O tecido placentário expressa receptores  $\beta$ adrenérgicos (MOORE & WHITSETT, 1982). Um experimento realizado in vitro por SIBLEY et al. (1986), pode-se concluir que a ractopamina é um  $\beta$  agonista que é capaz de regular a transferência de sódio na placenta de porcas. Esse efeito é importante devido à maioria dos aminoácidos serem transportados por transporte ativo dependente de sódio (BATTAGLIA & REGNAULT, 2001). Além disso, os agonistas  $\beta$ adrenérgicos podem aumentar o fluxo sanguíneo para os fetos através de receptores presentes na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, elevando o AMPc causando vasodilatação, como demonstrado em artérias umbilicais humanas in vitro (KARADAS et al., 2007). Segundo Cantarelli et al. (2009), a ractopamina aumenta a retenção de nitrogênio, o que pode contribuir para maior síntese de proteína nos fetos, aumentando assim, a formação do tecido muscular.

A ação da hipertrofia sobre o músculo esquelético pode ser mediada pelo IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina I), que aumenta a síntese proteica e parece ser importante também na regulação do número de fibras musculares, por ser responsável pela proliferação e diferenciação dos mioblastos (ROSENTHAL & CHENG et al., 1995).

## Outros aditivos e composição da ração de fêmeas suínas em gestação

O nível de energia da dieta também tem sido estudado como fator relacionado ao desenvolvimento fetal e da placenta. Segundo NOBLET et al. (1985), existe uma relação direta entre a nutrição materna e o peso fetal, no qual reduzindo a ingestão de energia após 80 dias de gestação, ocasionou uma redução do crescimento dos fetos em marrãs. Dessa mesma forma, LAWS et al. (2009) verificaram que a suplementação de 10% de óleo na dieta melhorou o peso ao nascimento e a uniformidade de leitões ao nascimento. MAHAN (1998) verificou melhoras no peso da leitegada ao nascimento quando avaliou diferentes níveis de fornecimento de ração para fêmeas suínas no período de gestação. Os animais que receberam 130 gramas de ração adicional por dia obtiveram maior número e peso de leitões ao nascimento quando comparados com a ração controle. Em contrapartida, LAWLOR et al. (2007), avaliando diferentes níveis de energia durante a gestação, não observaram influência no peso ao nascimento e uniformidade da leitegada. Diversos autores observaram efeitos negativos na mortalidade, número total de nascidos vivos, peso da leitegada e uniformidade quando forneceram quantidades elevadas de ração em diversas fases da gestação (MILLER et al., 2000; NISSEN et al., 2003; LAWLOR et al., 2007). O fornecimento elevado de ração durante este período pode alterar as concentrações de progesterona circulante, que, por sua vez, modifica o desenvolvimento e atividade secretora do endométrio, causando alteração na composição dos fluidos alantóicos que fornecem nutrientes para os fetos (EINARSSON & ROJKITTIKHUN, 2003).

Efeitos negativos têm sido observados quando ocorre restrição proteica durante a gestação. Em estudos realizados por WU et al. (1998), foi observado concentrações reduzidas de aminoácidos como a arginina, ornitina e prolina na placenta e endométrio de marrãs recebendo dietas com baixos níveis de proteína. Com essa restrição severa de proteína, irá ocorrer redução nas atividades do óxido nítrico sintetase e a síntese de citrulina a partir da atividade da arginina e ornitina descarboxilase na placenta e endométrio. Esses resultados mostram a importância da nutrição materna, mais especificamente dos aminoácidos da família da arginina no crescimento fetal, uma vez que as funções afetadas estão relacionadas com a angiogênese e ao crescimento da placenta e fetal.

O alto ou baixo consumo de proteína (250 e 50%, respectivamente, das recomendações nutricionais) de porcas durante a gestação podem alterar o metabolismo fetal de aminoácidos podendo causar CIUR (REHFELDT et al., 2011). Diversos estudos revelam que o baixo consumo de proteína durante a gestação resulta em CIUR e desordens metabólicas na leitegada (DESAI et al., 1997; HOLEMANS et al., 2003). Os efeitos das dietas com alto teor proteico ainda não são tão conhecidos (DAENZER et al., 2002; KUCIA et al., 2011).

A utilização de aditivos pode ser uma alternativa para melhorar o desempenho da leitegada durante a gestação. O efeito da utilização de L-carnitina tem sido avaliado em vários estudos. Em estudo realizado POR MUSSEER et al. (1999), foi observado que fêmeas

alimentadas com L-carnitina durante a gestação (5° ao 112° dia) apresentaram maiores concentrações de insulina e IGF-I entre 60 e 90 dias, que é o período de desenvolvimento das fibras musculares secundárias do feto. A adição de L-carnitina na dieta melhorou a utilização dos nutrientes resultando em um aumento do peso das reservas de gordura e um maior peso ao nascimento. Os efeitos positivos da administração de L-carnitina estariam relacionados a possível elevação dos níveis de IGF-I, o que, segundo MAGRI et al. (1991) seria importante na proliferação e diferenciação das células miogênicas, melhorando o crescimento pós-natal dos leitões. De acordo com RAMANAU et al. (2004), leitões nascidos de fêmeas alimentadas com L-carnitina durante o período de gestação apresentaram maior taxa de crescimento durante a amamentação do que leitões do grupo controle.

Existem poucos estudos que relatam as exigências de vitamina D para marrãs e porcas durante a gestação ou lactação. A suplementação normalmente é na forma de vitamina D que é absorvido no intestino e transportado para o fígado onde ocorre hidroxilação, formando o 25- hidroxicolecalciferol (25OHD3).

Em trabalho realizado com suplementação de 25- Hidroxivitamina D3 (25OHD3) para porcas primíparas em lactação, ZHOU et al. (2016) observaram aumento no número de fibras musculares em leitões recém nascidos quando comparados com leitões nascidos de fêmeas que não foram suplementadas. Resultados semelhantes foram obtidos por HINES et al. (2013), que verificaram um aumento no número de fibras do músculo *Longissimus dorsi* em fetos aos 90 dias de gestação em porcas suplementadas com 25OHD3. Portanto, os efeitos desta vitamina no crescimento muscular dos leitões após o nascimento ainda não são conhecidos.

Algumas evidências têm mostrado que a vitamina D exerce uma variedade de efeitos sobre o desenvolvimento do músculo esquelético (GIRGIS et al., 2012; HAMILTON, 2009). A suplementação de 1,25 Hidroxicolecalciferol D3 resulta em alteração no RNA mensageiro e na expressão de proteínas moduladoras de determinados fatores de transcrição muscular, que aumentou significativamente o tamanho e diâmetro da fibra muscular (GARCIA et al., 2011).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O peso do leitão ao nascimento é um fator extremamente importante, inicialmente, para sua sobrevivência, e, posteriormente, para um bom crescimento e desenvolvimento até o momento de abate. Fêmeas hiperprolíficas produzem um maior número de leitões nascidos por leitegada, o que resulta em menor peso médio ao nascimento e, conseqüentemente, maior variabilidade de peso desses leitões. A capacidade uterina entra, neste aspecto, como um fator limitante. Portanto, características como eficiência placentária e tamanho de placenta devem ser incluídas em programas de melhoramento genético, uma vez que se tratam de aspectos vistos como essenciais para a produção de leitões mais homogêneos e de melhor viabilidade.

A nutrição e o manejo alimentar devem ser realizados sempre respeitando as diferentes fases reprodutivas em que as fêmeas se encontram, no intuito de proporcionar uma alta qualidade nutricional e, conseqüentemente, um bom peso do leitão ao nascimento. Associando estes dois fatores (genética e nutrição), certamente, auxiliarão no aumento da sobrevivência dos leitões durante a fase de lactação e com isso, contribuindo positivamente com a diminuição da taxa de mortalidade na maternidade e com o aumento do ganho econômico da produção.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, M.L.T et al. Atualizando a nutrição de porcas hiperprolíficas. In: SIMPÓSIO BRASIL SUL DE SUINOCULTURA, 6., 2013, Chapecó. Anais... Chapecó: [s. n.], 2013. p. 70-92. AGRINESS. Disponível em: <http://melhoresdasuinocultura.com.br/dados/edicoes>.
- ATINMO, T., W.; POND, G.; BARNES, R. H. Effect of maternal energy vs. protein restriction on growth and development of progeny in swine. *Journal of Animal Science*, v.39, p.703–711, 1974.
- BAZER, F. W.; FORD, J. J.; KENSINGER, R. S. Reproductive physiology. in *Biology of the Domestic Pig*. W. G. Pond and H.J. Mersmann, ed. Cornell Univ., Ithaca, NY, p.150-224, 2001.
- BÉRARD, J.; BEE, G. Effects os dietary L-arginine supplementation to gilts during early gestation on foetal survival, growth and myofiber formation. *Animal*, v.10, p.1680-1687, 2010.
- BUITRAGO, J. A.; WALKER, E. F.; SNYDER, W. I.; POND, W. G. Blood and tissue traits in pigs at birth and at 3 weeks from gilts fed low or high energy diets during gestation. *Journal of Animal Science*, v.38, p.766–771, 1974.
- CHANG, K. C.; COSTA, N.; BLACKLEY, R.; SOUTHWOOD, O.; EVANS, G.; PLASTOW, G.; WOOD, J. D.; RICHARDSON, R. I. Relationships of myosin heavy chain fibre types to meat quality traits in traditional and modern pigs. *Meat Science*, v.64, p.93–103, 2003.
- CHARGE, S. B. P.; RUDINIKI, M. A. Cellular and Molecular Regulation of Muscle Regeneration. *Physiol. Rev.*, v.84, n.1, p.209-238, 2004.
- CHEN, R.; YIN, Y.; PAN, J.; GAO, Y.; LI, T. Expression profiling of IGFs and IGF receptors in piglets with intrauterine growth restriction. *Livestock Science*, v.136, p.72-75, 2011.
- CLEMMONS, D.R., 1997. Insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions. *Cytokine Growth Factor Rev.* v.8, p.45– 62, 1997.
- CLOSE W. H. & COLE D. J. A. *Nutrition of sows and boars*. 1.ed. Nottingham: Nottingham University Press, 377p, 2001.
- COSSU, G.; BORELLO, U. Wnt signaling and the activation of myogenesis in mammals. *The EMBO Journal*, V.18, n.24, p.6867-6872,1999.
- DAENZER, M.; ORTMANN, S.; KLAUS, S.; METGES, C. C. Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats. *Journal of Nutrition*, v.132, p.142-144, 2002.

- DANTZER & WINTHER. 2001. Histological and immunohistochemical events during placentation in pigs. *Reproduction*. v.58 (Suppl), p.209- 222, 2001.
- DEN HARTOG L. A.; VESSEUR P. C.; KEMP B. V. Nutrition-reproduction interactions in sows. In: Cole D.A., Wiseman J. & Valey M.A. (Eds). *Principles of pig science*. Nottingham: Nottingham University Press, p.215, 1994.
- DEVILLERS, N.; FARMER, C.; LE DIVIDICH, J. PRUNIER, A. Variability of colostrum yield and colostrum intake in pigs. *Animal*, Cambridge, v.1, n.7, p.1033–1041, 2007.
- DESAI, M.; BRYNE, C. D.; ZHANG, J.; PETRY, C. J.; LUCAS, A.; HALES, C. N. Programming of hepatic insulin-sensitive enzymes in offspring of rat dams fed a protein-restricted diet. *American Journal of Physiology*, v.272, G1083-G1090, 1997.
- DU, M.; TONG, J.; ZHAO, J.; UNDERWOOD, K. R.; ZHU, M.; FORD, S. P.; NATHANIELSZ, P. W. Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. *Journal of Animal Science*, v.88, n.13, suppl, p.E51-60, 2010.
- DWYER, C. M.; FLETCHER, J. M.; STICKLAND, N. C. Muscle cellularity and postnatal growth in the pig. *Journal of Animal Science*, v.71, p.3339- 3343, 1993.
- EINARSSON, S. T.; ROJKITTIKHUN. Effects of nutrition on pregnant and lactating sows. *Journal of Reproduction and Fertility*, v.48, p.229–239, 1993.
- ECHEVERRI H. M. Selection for placental efficiency in swine. 106f. Columbia, U.S.A. PhD Tesis (Faculty of the Graduate School) - University of Missouri, Columbia, 2004.
- FERGUSON, J. D. Nutrition and reproduction in dairy herds. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, v.21, p.325-347, 2005.
- FOXCROFT G. R.; DIXON W. T.; TREACY B. K.; JIANG L.; NOVAK S.; MAO J.; ALMEIDA F. C. L. Insights into conceptus-reproductive tract interactions in the pig. *Journal of Animal Science*. v.77, p.1-15, 2000.
- FOXCROFT G.R.; TOWN S. Prenatal programming of postnatal performance – The unseen cause of variance. *Advanced Pork Production*. v.15, p.269–279, 2004. FOXCROFT, G. R.;
- DIXON, W. T.; NOVAK, S.; PUTMAN, C. T.; TOWN, S. C.; VINSKY, M. D. The biological basis for prenatal programming of postnatal development in pigs. *Journal of Animal Science*, v.84, p.105-112, 2006.
- GARBOSSA, C. A. P.; JUNIOR, F. M. C.; SILVEIRA, H.; FARIA, P. B.; SCHINCKEL, A. P.; ABREU, M. L. T.; CANTARELLI, V. S. Effects of ractopamine and arginine dietary
- GATFORD, K. L.; M. J. DE BLASIO, C. T.; ROBERTS, M. B.; NOTTLE, K. L.; KIND, W. H. E. J.; VAN WETTERE, R. J.; OWENS, J. A. Responses to maternal GH or ractopamine during early-
- GEISERT, R. D.; YELICH, J. V. Regulation of conceptus development and attachment in pigs. *Journal of Reproduction and Fertility*, v.52, p.133-149, 1997.

- GEISERT, R. D.; SCHMITT, R. A. M. Early embryonic survival in the pig: Can it be improved? *Journal of Animal Science*, v.80(E. Suppl. 1):E54–E65, 2002.
- GIRGIES, C. M.; CLIFTON-BLIGH, R. J.; HAMRICK, M. W.; HOLICK, M. F.; GUNTON, J. E. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine Reviews*, v.34, p.33-83, 2012.
- GONDRET, F.; LEFAUCHEUR, L.; JUIN, H.; LOUVEAU, I.; LEBRET, B. Low birth weight is associated with enlarged muscle fiber area and impaired meat tenderness of the longissimus muscle in pigs. *Journal of Animal Science*, v.84, p.93-103, 2006.
- HAMILTON, B. Vitamin D and human skeletal muscle. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v.20, p.182-190, 2009.
- HANDEL, S. E.; STICKLAND, N. C. Muscle cellularity and birth weight. *Animal Production*, v.44, p.311-317, 1987.
- HAZELEGER, W.; RAMAEKERS, R.; SMITS, C.; KEMP, B. Effect of Progenos on placenta and fetal development in pigs. *Journal of Animal Science*, v.85, p.98, 2007.
- HINES, E.; COFFEY, J.; STARKEY, C.; CHUNG, T.; STARKEY, J. Improvement of maternal vitamin D status with 25-hydroxycholecalciferol positively impacts porcine fetal skeletal muscle development and myoblast activity. *Journal of Animal Science*, v.91, p.116-122, 2013.
- HOLEMANS, K.; AERTS, L.; VAN ASSCHE, F. A. Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *Journal of Physiology*, v.547, p.11-20, 2003.
- HOSHI, E. H.; FONSECA, N. A. N.; PINHEIRO, J. W.; BRIDI, A. M.; SILVA, C. A. Muscle fiber number and growth performance of pigs from sows treated with ractopamine. *Asian-Australas. Journal of Animal Science*, v.18, p.1492–1497, 2005.
- JINDAL R.; COSGROVE J. R.; AHERNE F. X.; Foxcroft G. R. Effect of nutrition on embryo mortality in gilts: association with progesterone. *Journal of Animal Science*, v.74, p.620, 1996.
- JONKER, F. H. Fetal death: Comparative aspects in large domestic animals. *Animal Reproduction Science*, v. 82, p.415–430, 2004.
- KIM, Y. S.; SAINZ, R. D.; FERLAZZO, J.; TULLOH, N. M. Effect of maternal administration of salbutamol to sows on postnatal growth and carcass characteristics in the progeny. *Aust. J. Agric. Res.* v.45, p.271–278, 1994.
- KIM, S. W.; HURLEY, W. L.; WU, G.; JI, F. Ideal amino acid balance for sows during gestation and lactation. *Journal of Animal Science*, Champaign, v. 87, p. 123–132, 2009.
- KNIGHT, J. W.; BAZER, F. W.; THATCHER, W. W.; FRANK, D. E.; WALLACE, H. D. Conceptus development in intact and unilaterally hysterectomized-ovariectomized gilts: Interrelationships among hormonal status, placental development, fetal fluids, and fetal growth. *Journal of Animal Science*, v.44, p.620–637, 1977.
- KUCIA, M.; LANGHAMMER, M.; GORS, S.; ALBRECHT, E.; HAMMON, H. M.; NURNBERG, G.; METGES, C. C. High-protein diet during gestation and lactation affects mammary gland mRNA abundance, milk composition and pre weaning litter growth in mice. *Animal*, v.5, p.268- 277, 2011.

LAWLOR, P.; LYNCH, P. B.; O'CONNELL, M. K.; MCNAMARA, L.; REID, P.; STICKLAND, N.C.

The influence of over feeding sows during gestation on reproductive performance and pig growth to slaughter. *Archiv. Tierz.*, v.50 (Special (Special Issue.)), p. 82-91, 2007.

LIMA, D. Dietas suplementadas com arginina para fêmeas suínas hiperprolíferas no período final da gestação e na lactação. Dissertação de Mestrado. 61p. Universidade Federal de Lavras, Lavras-MG, 2010.

MAGRI K. A.; EWTON D. Z.; FLORINI J. R. The role of the IGFs in myogenic differentiation. In: Raizada M.K. & Le Roith D. (Eds). *Molecular Biology and Physiology of Insulin-like Growth Factors*. New York: Plenum Press, p.57-76, 1991.

MAHAN, D.C. Relationship of gestation protein and feed intake level over a five-parity period using a high-producing sow genotype. *Journal of Animal Science*, v.76, p.533-541, 1998.

MARKHAM, T. C. W.; LATORRE, R. M.; LAWLOR, P. G.; ASHTON, C. J.; MCNAMARA, L. B.; NATTER, R.; ROWLERSON, A.; STICKLAND, N. C. Developmental programming of skeletal muscle phenotype/ metabolism. *Animal*, v.3, p.1001–1012, 2009.

MATEO, R. D.; WU, G.; BAZER, F. W.; PARK, J.C.; SHINZATO, I.; KIM, S. W. Dietary L-arginine supplementation enhances the reproductive performance of gilts. *Journal of Nutrition, Philadelphia*, v.137, p.652-656, 2007.

MALTIN C. A.; DELDAY M. I.; SINCLAIR K. D.; STEVEN J.; SNEDDON A. A. Impact of manipulations of myogenesis in utero on the performance of adult skeletal muscle. *Reproduction*. v.122, p.359-374, 2001.

MCEVOY, T. G.; ROBINSON, J. J.; ASHWORTH, C. J.; ROOKE, J. A.; SINCLAIR, K. D. Feed and forage toxicants affecting embryo survival and fetal development. *Theriogenology*, v.55, p.113– 129, 2001.

MCPHERSON, R. L.; JI, F.; WU, G.; BLANTON, J. R.; KIM, S. W. Growth and compositional changes of fetal tissues in pigs. *Journal of Animal Science*, v.82, p.2534-2540, 2004.

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

MILLER, H. M.; FOXCROFT, G. R.; AHERNE, F. X. Increasing food intake in late gestation improved sow condition throughout lactation but did not affect piglet viability or growth rate. *Animal Science*, v.71, p.141-148, 2000.

MOODY, D. E.; HANCOCK, D. L.; ANDERSON, D .B. Phenethanolamine repartitioning agents. In: D'Mello, J. P F. (Ed) *Farm Animal Metabolism and Nutrition*, New York: CAB International, p.65- 95, 2000.

MUSSER R. E.; GOODBAND R. D.; TOKACH M. D.; OWEN K. Q.; NELSSSEN J. L.; BLUM S. A.; DRITZ S. S.; CIVIS C. A. Effects of Lcarnithine fed during gestation and lactation on sow and litter performance. *Journal of Animal Science*. v.77, p.3289-3295, 1999.

NISSEN, P. M.; DANIELSEN, V. O.; JORGENSEN, P. F.; OKSBJERG, N. Increased maternal nutrition of sows has no beneficial effects on muscle fiber number or postnatal growth and has no impact on the meat quality of the offspring. *Journal of Animal Science*, v.81, p.3018- 3027, 2003.

- NOBLET, J.; CLOSE, W. H.; HEAVENS, R. P.; BROWN, D. Studies on the energy metabolism of the pregnant sow. 1. Uterus and mammary tissue development. *British Journal of Nutrition*, v.53, p.251-265, 1985.
- PAULINO, P. V. R.; DUARTE, M. S. Programação fetal e seus impactos na produção e qualidade de carne bovina. IN: A tecnologia a serviço da bovinocultura de corte. VIII SIMPEC. Anais... Lavras-MG: Suprema, p.1-13, 2013.
- PERRY, J. S.; ROWELL, J. G. Variations in foetal weight and vascular supply along the uterine horn of the pig. *Journal of Reproduction and Fertility*, v.19, p.527-534, 1969.
- PIPPIG, S.; ANDEXINGER, S.; DANIEL, K. PUZICHA, M.; CARON, M. G.; LEFKOWITZ, R. J.; LOHSE, M. J. Overexpression of beta-arrestin and beta-adrenergic receptor kinase augment desensitization of beta 2 adrenergic receptors. *Journal of Biological Chemistry*, v.268, p.3201- 3208, 1993.
- RAMANAU A.; KLUGE H.; SPIKE J.; EDER K. Supplementation of sows with L-carnithine during pregnancy and lactation improves growth of the piglets during the suckling period through increased milk production. *Journal Nutritional*, v.134, p.86-92, 2004.
- RAWLS, A.; WILSON-RAWLS, J.; OLSON N. Genetic regulation of somite formation. *Current Topics in Developmental Biology*. v.47, p.131- 154, 1995.
- REDMER, D. A., J.; WALLACE, M.; REYNOLDS, L. P. Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. *Domestic Animal Endocrinology*, v.27, p.199-217, 2004.
- REHFELDT, C.; KUHN, G. Consequences of birth weight for postnatal growth performance and carcass quality in pigs related to myogenesis. *Journal of Animal Science*, v.84, (E Supplement), E113-E124, 2006.
- REHFELDT, C.; LANG, I. S.; GORS, S.; HENNIG, U.; KALBE, C.; STABENOW, B.; BRUSSOW, K. P.; PFUHL, R.; BELLMANN, O.; NURNBERG, G. Limited and excess dietary protein
- RAMAEKERS P.; KEMP, B.; VAN DER LENDE, T. Progens in sows increases number of piglets born. *Journal of Animal Science*, v.84, p.394, 2006.
- REECE, W. O. *Physiology of Domestic Animals*. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, p.270-271, 1997.
- RICKS, C. A.; BAKER, P. K.; DALRYMPLE, R. H. Use of repartitioning agents to improve performance and body composition of meat animals. *Proc. Reciprocal Meat Conf.* v.37, p.5- 11, 1984.
- RHOADS, J. M.; WU, G. Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine. *Amino Acids*, v.37, p.111-122, 2009.
- ROSENTHAL, S. M.; CHENG, Z. Q. Opposing early and late effects of insulin-like growth factor I on differentiation and the cell cycle regulatory retinoblastoma protein in skeletal myoblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.92, p.10307, 1995.
- TOWN, S. C.; PUTMAN, C.; TURCHINSKY, J.; DIXON, W. T.; FOXCROFT, G. R. Number of conceptuses in utero affects porcine foetal muscle development. *Reproduction*, v.128, p.443-454, 2004.

VALLET, J. L.; MILES, J. R.; FREKING, B. A. Development of pig placenta. *Control of Pig Reproduction VIII*, p.265-279, 2009.

WANG, J.; CHEN, L.; LI, D.; YIN, Y.; WANG, X.; LI, P.; DANGOTT, L. J.; HU, W.; WU, G. Intrauterine growth restriction affects the proteomes of the small intestine liver, and skeletal muscle in newborn pigs. *Journal of Nutrition*, v.138, p.60- 66, 2008.

WIGMORE, P. M . C.; STICKLAND, N. C. Muscle development in large and small pig fetuses. *Journal of Anatomy*, v.137, p.235-245, 1983.

WILSON, M. E.; BIENSEN, N. J.; YOUNGS, C. R.; FORD, S. P. 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, p.905-910, 1998.

WU, G.; MORRIS, S. M. J. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochemistry Journal*, v.336, p.1-17, 1998.

WU, G.; BAZER, F. W.; CUDD, T. A.; MEINIGER, C. J.; SPENCER, T. E. Maternal nutrition and fetal development. *Journal of Nutrition*, v.134, p.2169-2172, 2004.

WU, G.; BAZER, F. W.; HU, J.; JOHNSON, G. A.; SPENCER, T. E. Polyamine synthesis from proline in the developing porcine placenta. *Biology of Reproduction*, v.72, p.842-850, 2005.

WU, G.Y.; BAZER, F. W.; WALLACE, J. M.; SPENCER, T. E. Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *Journal of Animal Science*, v.84 p.2316–2337, 2006.

WU, G.; FULLER, W. B.; DAVIS, T. A.; JAEGER, L. A.; JOHNSON, G. A.; KIM, S. W.; KNABE, D. A.; MEININGER, C. J.; SPENCER, T. E.; YIN, Y. L. Important roles for the arginine family of amino acids in swine nutrition and production. *Livestock Science*, Atlanta, v.112, p.8- 22, 2007.

WU, G.; F. BAZER, F. W.; DAVIS, T. A.; KIM, S. W.; LI, P.; RHOADS, J. M.; SATTERFIELD, M. C.; SMITH, S. B.; SPENCER, T. E.; YIN, Y. L. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*, v.37, p.153–168, 2009. WU, G.; BAZER, F.W.; JOHNSON, G. A.; KNABE, D.A.; BURGHARDT, R.C.; SPENCER, T.E.; LI, X.L.; WANG, J.J. Triennial growth symposium: Important roles for Iglutamine in swine nutrition and production. *Journal of Animal Science*, v.89, p.2017- 2030, 2011. ZHU, M. J.; FORD, S. P.; MEANS, W. J.; HESS, B. W.; NATHANIELSZ, P. W.; DU, M. Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *The Journal of Physiology*, v.575, p.241-250, 2006.