



Restrição intrauterina de crescimento: conhecendo seus efeitos sobre o plantel de reprodução

Intrauterine growth restriction: knowing its effects on the breeding herd

Fernanda Radicchi Campos Lobato de Almeida^{1*}, Jonathas Medeiros de Almeida¹, Tulio Cezar Caiafa de Alkmim¹, João Vitor Lopes Ferreira¹, José Andrés Nivia Riveros¹, Abner Lacerda Shinkawa¹, Lucas Carvalho Cardoso¹, Dayanne Kelly Oliveira Pires¹, Saffir Dominique Fernandes¹

¹Laboratório de Biologia Estrutural e Reprodução, Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais

*falmeida@icb.ufmg.br

Resumo

A restrição intrauterina de crescimento (RIUC) é a condição na qual o feto não expressa o seu potencial de crescimento de acordo com a idade gestacional. Tal condição ocorre naturalmente na espécie suína, no entanto apresenta forma muito severa, trazendo sérios prejuízos à cadeia suinícola. Os efeitos deletérios da RIUC sobre parâmetros zootécnicos estão bem estabelecidos. No entanto, o conhecimento de tais efeitos sobre parâmetros reprodutivos em machos e fêmeas ainda é limitado. Portanto, a presente revisão tem por objetivo compilar os estudos sobre efeitos da RIUC em parâmetros reprodutivos em machos e fêmeas, bem como intervenções propostas para a diminuição da incidência da condição e de seus efeitos. Achados nesse assunto fornecerão informações valiosas acerca da morfofisiologia reprodutiva de suínos RIUC, estabelecendo estratégias para minimizar as perdas econômicas para o sistema de produção.

Palavras-chave: RIUC, eficiência placentária, desenvolvimento fetal, reprodução

Abstract

Intrauterine growth restriction (IUGR) is the condition in which the fetus does not express its growth potential according to the gestational age. This condition naturally occurs in the swine species. However, it is very severe and can cause serious losses to the swine production chain. The deleterious effects of IUGR on zootechnical parameters are well established. However, the knowledge of such effects on reproductive parameters in males and females is still limited. Therefore, the present review aims to compile the studies on the effects of IUGR on reproductive parameters in males and females, as well as proposed interventions to decrease the incidence of the condition and its effects. Findings on this issue will provide valuable information about the reproductive morphophysiology of IUGR pigs, establishing strategies to minimize economic losses to the production system.

Keywords: IUGR, placental efficiency, fetal development, reproduction

Introdução

A restrição intrauterina de crescimento (RIUC) refere-se à falta de capacidade dos embriões ou fetos de mamíferos de expressar seu potencial de crescimento, de acordo com a idade gestacional (Town et al., 2004). Nesse contexto, a idade gestacional é crucial para a diferenciação com a prematuridade, uma condição na qual o feto não atinge seu potencial de crescimento devido ao término precoce da gestação. Por outro lado, em indivíduos acometidos por RIUC, a gestação acontece a termo. Em humanos, tanto a prematuridade quanto a RIUC são as duas principais causas de mortalidade infantil no mundo (Blencowe et al., 2019).

Em espécies políctas, como o suíno, o diagnóstico de RIUC é feito com base no peso ao nascer, quando esse parâmetro é menor do que o peso médio da leitegada. O suíno é a espécie em que a RIUC ocorre naturalmente, mas de forma severa, sendo um grande problema para a suinocultura, pois o baixo peso ao nascer está associado a altas taxas de morbidade e mortalidade antes do desmame, bem como a pior desempenho ao longo das diversas fases de produção (Alvarenga et al., 2013). Dados recentes revelam que 15% a 25% dos leitões nascem com peso inferior a 1,1 kg, indicando que a hiperprolificidade aumenta a proporção de leitões leves ao nascer (Matheson et al., 2018). Esse aumento na variabilidade de peso ao

*Correspondência: falmeida@icb.ufmg.br

Recebido: 19 de maio de 2023

Aceito: 19 de maio de 2023



nascer em uma leitegada se deve à capacidade uterina, que corresponde ao número de fetos totalmente formados levados a termo, sendo um dos principais determinantes da eficiência reprodutiva. Há evidências de que a capacidade uterina pode afetar o crescimento pré-natal a partir do 30º dia de gestação, quando a competição entre embriões por espaço uterino e nutrientes se torna crítica. De fato, a associação entre o número de fetos e o crescimento fetal é inversa, ou seja, quanto maior o número de fetos compartilhando o mesmo ambiente uterino, menor o desenvolvimento fetal individual. Além disso, o fluxo sanguíneo uterino por feto diminui com o aumento do tamanho da leitegada (Town *et al.*, 2004; Père & Etienne, 2000). A capacidade uterina também determina a variação do peso fetal, e essa variação pode piorar à medida que a gestação avança, aumentando assim a proporção de fetos menores (Matheson *et al.*, 2018).

Os animais que sofreram restrição de crescimento durante a vida pré-natal têm órgãos menores, exceto o cérebro, um órgão essencial para a sobrevivência do indivíduo. Isso é conhecido como "efeito poupador do cérebro" (Wladmiroff *et al.*, 1986), caracterizando um fenótipo único de crânios semelhantes aos dos golfinhos (Amdt *et al.* 2013, Hales *et al.* 2013). Portanto, uma medida útil para o diagnóstico de RIUC seria a relação entre o peso do cérebro e o peso do fígado. Em animais normais, essa proporção é menor que 1, pois o peso do fígado seria maior que o peso do cérebro (Town *et al.*, 2004). Há evidências de que a RIUC, além de aumentar a mortalidade e a morbidade, tem efeitos permanentes em determinadas características de produção, como conversão alimentar, composição corporal e qualidade da carne (Felicioni *et al.*, 2020; Oliviero *et al.*, 2019). Portanto, essa condição tem implicações determinantes para qualquer sistema de produção animal. Para a suinocultura, em particular, o baixo peso ao nascer leva a perdas econômicas por dois motivos principais: (1) estes animais apresentam altas taxas de mortalidade; (2) e apresentam desempenho comprometido, ou seja, menor ganho de peso diário, maior taxa de conversão alimentar e menor deposição de carne magra (Santos *et al.*, 2022).

As consequências da RIUC sobre parâmetros zootécnicos estão bem estabelecidas. Entretanto, informações sobre as consequências sobre parâmetros reprodutivos em machos e fêmeas ainda são limitadas. Diante desse cenário e sabendo que a presença de leitões acometidos por RIUC é uma realidade em granjas comerciais, é essencial conhecer seus efeitos no plantel de reprodução. Portanto, objetivou-se no presente trabalho revisar as causas e os efeitos da RIUC sobre a morfofuncionalidade do sistema genital em machos e fêmeas da espécie suína.

Desenvolvimento placentário e a ocorrência de RIUC

A placenta é o órgão responsável pela troca de nutrientes, metabólitos e gases respiratórios entre mãe e feto (Enders, 1999). A placenta suína é do tipo epiteliocorial, onde não há invasão de tecido fetal no endométrio materno, composta por 6 camadas celulares (endotélio dos vasos maternos, tecido conjuntivo, epitélio endometrial, epitélio trofoblástico, tecido conjuntivo e endotélio dos vasos fetais) (Bjorkman, 1973; Aplin e Kimber, 2004). Entre os dias gestacionais 60 e 70, o desenvolvimento placentário está completo em termos de peso, área de superfície e número de aréolas placentárias (Knight, 1977). As cristas coriônicas (placentárias) e as invaginações endometriais correspondentes resultam em dobras que, por sua vez, aumentam a área da associação uteroplacentária (Vallet, 2014). Com a formação das dobras placentárias, dois tipos de células trofoblásticas placentárias estão presentes: as células trofoblásticas colunares, que se localizam no topo das dobras placentárias, e as células trofoblásticas cuboides, localizadas na parte inferior e lateral das dobras. Além disso, essas dobras aumentam a área de superfície de interação materno-fetal para fornecer nutrição adequada para o feto em crescimento. Assim, as dobras placentárias têm grande impacto sobre a eficiência placentária, o que compromete o desenvolvimento fetal (Miles, 2009; Vallet, 2013; Hong, 2020; Seo, 2020). Um comprometimento da arquitetura morfológica desse órgão interfere diretamente no desenvolvimento fetal, sendo a principal causa de RIUC (Town, 2004; Stenhouse, 2019). A vascularização placentária é fundamental para o crescimento fetal eficiente e uniforme, sendo o fluxo de sangue na placenta mais crítico do que a área ocupada pela placenta para o desenvolvimento fetal (König, 2021).

Um estudo recente desenvolvido em nosso laboratório investigou alterações morfofuncionais uteroplacentárias nas idades gestacionais 30, 45, 60 e 90 dias (Franco, 2021). No início da gestação (30 dias), embriões menores apresentaram comprimento da dobra corioalantóide ligeiramente maior e epitélio trofoblástico da prega corioalantóide significativamente maior em fetos, indiferentemente do sexo, de peso normal nas idades gestacionais 45 e 60 dias. Além disso, aos 45 dias de gestação, fetos grandes do sexo feminino apresentaram maior proporção de vasos periendometriais. Esses dados corroboram com o alto peso dos fetos, já que a maior proporção de vasos sanguíneos resulta em melhor aporte nutricional,



melhorando o crescimento fetal. Aos 45 dias, machos apresentaram glândulas endometriais maiores, independente do peso. De fato, glândulas endometriais maiores, produzindo mais histótrofo, favorecem o crescimento dos fetos, principalmente dos machos, que necessitam de mais aporte nutricional que a fêmea para seu pleno desenvolvimento. Portanto, diferenças da arquitetura morfológica placentária são devidas não somente ao peso e tamanho fetais, mas também ao dimorfismo sexual.

Efeitos da RIUC sobre morfofisiologia reprodutiva da fêmea suína

Dentre todos os sistemas do organismo dos mamíferos, o sistema reprodutor não é prioridade dentro da repartição de nutrientes e distribuição energética, uma vez que priorizar a sobrevivência do indivíduo em si tem mais valor que a perpetuação de sua espécie (Bronson, 1994). Assim, desafios nutricionais e alterações das demandas energéticas podem afetar a estrutura e função dos órgãos deste sistema (Ross & Desai, 2013; Pawlina & Ross, 2016).

No contexto da RIUC, a distribuição de nutrientes é desigual e ineficiente, comprometendo o desenvolvimento dos órgãos reprodutores, em função de sua baixa prioridade na distribuição de nutrientes e energia. Conseqüentemente, o animal acometido por RIUC poderá sofrer alterações morfofisiológicas no sistema reprodutor, fazendo com que não atinja seu completo potencial genético reprodutivo (Almeida *et al.*, 2017a). Em estudo recente de Cardoso e colaboradores (2022), foi demonstrado que leitões acometidos por RIUC apresentaram maior número de folículos primordiais aos 100 dias de idade e menor número de folículos atresícos aos 150 dias, além de ligeira redução no número de folículos maduros presentes na classe C2 (área entre 3×10^5 - $6 \times 10^5 \mu\text{m}^2$), demonstrando que a RIUC pode comprometer o processo de ativação folicular devido ao maior número de folículos primordiais e, adicionalmente, pode afetar o processo de seleção folicular em função do aparente menor número de folículos maduros em C2 e da redução do processo de atresia folicular, acarretando uma redução no tamanho do ovário. Tal fato sugere que essas fêmeas poderão demorar mais a ciclar, bem como poderão apresentar leitegada menor devido ao pequeno número de folículos selecionados. Adicionalmente, no estudo de Almeida e colaboradores (2017b) foi relatado que o peso ao nascer apresentou correlação positiva com o peso no momento da eutanásia, a idade à puberdade foi positivamente correlacionada com o peso na puberdade e o peso na puberdade foi positivamente correlacionado com a taxa de crescimento desde o nascimento até a puberdade. Além disso, foi identificado uma redução no tamanho dos folículos maduros visíveis na superfície ovariana. Em outro estudo, foi demonstrado que além dos efeitos sobre o desempenho pós-natal, o peso ao nascimento afetou o comprimento vaginal e a dinâmica folicular, prejudicando o desempenho reprodutivo de mães de reposição. Dentre os achados desse estudo, verificou-se que o comprimento vaginal e índice gonadossomático (peso ovariano relativo) foram afetados pelo peso ao nascer. As fêmeas também apresentaram menor número de folículos de tamanho médio (3–5 mm) folículos, folículos pré-antrais e mais folículos atresícos por área de córtex ovariano (Almeida *et al.*, 2017a). Tais achados sugerem comprometimentos graves no aparelho reprodutor, dificultando o processo de fertilização. Além disso, a perda da qualidade folicular implica em uma perda da qualidade de corpo lúteo, de forma que a ascensão dos níveis plasmáticos de progesterona poderá ser mais lenta, promovendo maior perda embrionária (Costermans *et al.*, 2020).

Efeitos da RIUC sobre morfofisiologia reprodutiva do macho suíno

Na indústria suinícola, os machos representam um importante componente da cadeia de produção, como fornecedor de material genético. Logo, sêmen de alta qualidade e produção de número adequado de doses satisfatórias são imprescindíveis para a eficiência reprodutiva e a manutenção de todo um sistema de produção que envolve a inseminação artificial de inúmeras fêmeas (Knox, 2016). A qualidade espermática é uma variável crucial para manter a fertilidade dos varrões, podendo ser afetada por múltiplos fatores associados à coleta e armazenamento seminais.

Atualmente, devido a uma intensa seleção genética, as fêmeas suínas são hiperprolíficas, o que agrava o quadro de insuficiência placentária. Como consequência desse cenário, é cada vez mais comum o aparecimento de leitões com baixo peso ao nascimento, que representa um risco para a qualidade seminal desses animais.

O peso ao nascimento pode interferir em diferentes parâmetros reprodutivos dos machos ao longo de sua vida produtiva (Auler *et al.*, 2016). O estudo de Sacramento *et al.* (2022) revelou que varrões com baixo peso ao nascer (0.75 - 1.10 kg) apresentaram menor comprimento de túbulos seminíferos (5.9 ± 3.6



metros) em comparação aos animais de alto peso (1.80 - 2.15 kg). Como consequência, os animais de baixo peso apresentaram um menor número de células de Sertoli, comprometendo a eficiência do processo espermatogênico. Outro fator de extrema relevância para a espermatogênese observado neste trabalho foi o nível de testosterona plasmática e a expressão de receptores para andrógenos. De forma interessante, os animais de baixo e alto peso apresentaram concentrações de testosterona similares, no entanto, os animais de baixo peso apresentaram uma menor expressão de receptores para andrógenos. Corroborando com esses achados, uma menor expressão pode revelar maior insensibilidade aos hormônios andrógenos, prejudicando o processo espermatogênico. Adicionalmente, os animais de baixo peso demonstraram produção seminal total 38% menor do que os animais de alto peso, além de uma concentração de sêmen 24% menor e uma quantidade de doses inseminantes 37% inferior. No estudo de Auler e colaboradores (2016), foi demonstrado uma relação direta entre o peso ao nascer e o peso testicular, bem como uma relação direta com o número de células de Sertoli, favorecendo, assim, o ambiente para a produção de células germinativas em cada testículo em comparação com animais mais leves. Além disso, evidenciaram que aos 8 meses, os varrões com baixo peso ao nascimento recuperaram a proporção de células de Sertoli do parênquima testicular, o que resulta em uma melhor densidade de células germinativas por grama de testículo. No entanto, os machos com menor peso também mantiveram menor peso testicular, ademais, demonstrou-se um menor desenvolvimento do epitélio seminífero nos animais mais leves. Assim sendo, conclui-se, que varrões mais pesados ao nascimento apresentam maior capacidade espermatogênica e, conseqüentemente, maiores doses inseminantes por ejaculado durante sua vida produtiva. Logo, animais acometidos pela RIUC não são indicados como doadores de sêmen para as centrais de inseminação.

Intervenções para minimizar a ocorrência da RIUC

Considerando-se os efeitos da RIUC sobre o desempenho, metabolismo e função reprodutiva, intervenções vêm sendo implementadas em diferentes pontos da cadeia de produção a fim de reduzir a incidência de RIUC e minimizar seus efeitos nos leitões. Tais intervenções focam na suplementação nutricional da fêmea, bem como na tentativa de melhorar seu desempenho reprodutivo. Já as ações que buscam atenuar os efeitos da RIUC na prole focam na suplementação de leitões neonatos até o desmame, uma vez que essa fase é crítica, pois leitões de baixo peso ao nascer apresentam pior desempenho e alta mortalidade (Van Ginneken *et al.*, 2022).

As intervenções voltadas às mães e porcas hiperprolíficas buscam principalmente aumentar a função uteroplacentária por meio da suplementação com aminoácidos, como arginina, para melhorar o desenvolvimento placentário (Van Ginneken *et al.*, 2022), ou da aplicação de tratamentos hormonais, que aumentam o aporte sanguíneo para a placenta. Nesse sentido, nosso grupo desenvolveu um estudo, executada pela mestre em Ciência Animal, Dayanne Pires, com o progestágeno Altrenogest, aplicado durante 6 dias na última semana de lactação (período médio de lactação de 23 dias) em fêmeas primíparas, senso a última aplicação realizada 24 horas antes do desmama. Foi constatado menores taxas de mumificados, menor incidência de RIUC e ascensão mais rápida nos níveis plasmáticos de progesterona na fase lútea, fator crucial para a sobrevivência embrionária (Almeida *et al.* 2000), além de manutenção do escore corporal, um bom indicativo preservação de reservas corporais (Schenkel *et al.* 2010).

Outras intervenções maternas objetivam aumentar a disponibilidade de nutrientes chave, como aminoácidos, para a fêmea durante a gestação. Ferreira e colaboradores (2021) investigaram o desempenho reprodutivo de fêmeas hiperprolíficas alimentadas com três tipos de planos nutricionais durante a gestação e desempenho de suas leitegadas. Tais tratamentos incluíam: -níveis nutricionais para manutenção (1,8 kg do dia 1 ao parto); - plano “high-low-high” (2,3 kg do dia 1 ao dia 21; 1,8 kg do dia 22 ao dia 75; 2,3 kg do dia 76 ao parto); - “bump feeding” (2,3 kg do dia 1 ao dia 21; 1,8 kg do dia 22 ao dia 75; 2,3 kg do dia 76 ao dia 90; 3,0 kg do dia 91 ao parto). Foi observado que a leitegada de fêmeas nutridas com o “bump feeding” apresentou melhor desempenho na lactação, maior uniformidade de leitegada e menor incidência de RIUC.

Além de mudanças no plano nutricional, a suplementação da porca gestante com nutrientes específicos também é utilizada como intervenção para melhorar o desempenho dos leitões, promovendo a uniformidade da leitegada. O mestrando Tulio Cezar Caiafa de Alkmim vem desenvolvendo uma investigação sobre os efeitos de suplementação materna com aminoácidos funcionais sobre o desempenho da leitegada até a fase de terminação. Resultados preliminares demonstraram que a suplementação com concentrado proteico imunomodulador durante toda o período gestacional favoreceu o número e peso de leitões nascidos vivos.



As intervenções voltadas para o desempenho dos leitões buscam suplementar a dieta com nutrientes e outros tipos de suplementos associados ou implementados ao leite materno, a fim de reduzir os efeitos negativos da RIUC sobre o desempenho e a sobrevivência pré-desmame (Hu et al., 2017; Muns et al., 2017; Viott et al., 2018). Contudo, fases tardias da vida pós-natal também são afetadas pela RIUC e apresentam interessantes janelas de intervenção para minimizar os efeitos da restrição, como o trabalho de Santos et al. (2022), no qual foram observadas grandes alterações na morfofuncionalidade intestinal aos 70 dias, e outros trabalhos que investigaram diferentes suplementações nas fases de recria e terminação (Xiong et al., 2020; Zhang et al., 2020). Há ainda tentativas de intervenção genética, reduzindo a incidência de RIUC por meio da seleção materna, como aumentar a capacidade uterina (Matheson et al., 2018).

Considerações finais

A suinocultura constitui um dos maiores e mais importantes setores do agronegócio mundial, sendo a carne suína a fonte de proteína mais consumida no mundo. Como tal, investimentos têm sido feitos, principalmente em melhoramento genético, para aprimorar a eficiência reprodutiva neste sistema de produção.

Leitões de baixo peso são uma realidade em granjas comerciais. Logo, é necessário que sejam traçadas estratégias para mitigar a síndrome de crescimento intrauterino restrito e seus impactos sobre o ciclo reprodutivo de machos e fêmeas, bem como sobre o desenvolvimento da progênie. Portanto, é essencial contornar os desdobramentos econômicos negativos relacionados a essa condição. Recentemente, intervenções nos mostraram que a RIUC é um problema complexo dentro da suinocultura e apresenta efeitos longevos. Dessa forma, a solução para essa questão não é única e nem pontual, mas sim um investimento robusto, consistente e multidisciplinar.

Referências

- Almeida FRCL, Kirkwood RN, Aherne FX, Foxcroft GR.** Consequences of different patterns of feed intake during the estrous cycle in gilts on subsequent fertility. *Journal of Animal Science*, v. 78, n. 6, p. 1556-1563, 2000.
- Almeida F, Alvarenga A, Moreira LP, Fiúza A, Chiarini-Garcia H.** Ovarian follicle development and genital tract characteristics in different birthweight gilts at 150 days of age. *Reprod Domest Anim*. 2017 Oct;52(5):756-762.
- Almeida FRCL, Laurensen B, Pereira LX, Teerds KJ, Soede NM.** Effects of birthweight on reproductive system development and onset of puberty in gilts. *Reprod Fertil Dev*. 2017 Feb;29(2):254-261.
- Alvarenga AL, Chiarini-Garcia H, Cardeal PC, Moreira LP, Foxcroft GR, Fontes DO, Almeida FR.** Intra-uterine growth retardation affects birthweight and postnatal development in pigs, impairing muscle accretion, duodenal mucosa morphology and carcass traits. *Reprod Fertil Dev*. 2013;25(2):387-95.
- Amdi C, Krogh U, Flummer C, Oksbjerg N, Hansen CF, Theil PK.** Intrauterine growth restricted piglets defined by their head shape ingest insufficient amounts of colostrum. *J Anim Sci*. 2013 Dec;91(12):5605-13.
- Aplin JD, Kimber SJ.** Trophoblast-uterine interactions at implantation. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:48-59.
- Auler PA, Moreira GHFA, Hogg, CO, Ashworth, CJ, Bortolozzo FA, Chiarini-Garcia H, Almeida FRCL.** Testicular parameters and spermatogenesis in different birthweight boars. *Reproductive Fertility and Development* 2016.
- Bjorkman N.** Fine structure of the fetal-maternal area of exchange in the epitheliochorial and endotheliochorial types of placentation. *Acta Anatomy, Suppl* 1973;1:1-22.
- Blencowe H, Krasevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA, Borghi E, Hayashi C, Estevez D, Cegolon L, Shiekh S, Ponce Hardy V, Lawn JE, Cousens S.** National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Jul;7(7):e849-e860.
- Bronson FH, & Heideman PD (1994).** Seasonal regulation of reproduction. *The physiology of reproduction*, 541-583.
- Cardoso LC, Chiarini-Garcia H. & Almeida FRCL.** A restrição intrauterina de crescimento afeta a foliculogênese em marrãs. *HogPen*. 2022.



- Costermans NGJ, Teerds KJ, Middelkoop A, Roelen BAJ, Schoevers EJ, van Tol HTA, Laurensen B, Koopmanschap RE, Zhao Y, Blokland M, van Tricht F, Zak L, Keijer J, Kemp B, Soede NM.** (2020). Consequences of negative energy balance on follicular development and oocyte quality in primiparous sows. *Biology of reproduction*, 102(2), 388-398.
- Enders AC.** Comparative placental structure. *Adv. Drug Delivery Rev* 1999;38:3-15.
- Ferreira SV, Rodrigues LA, Ferreira MA, Alkmin DV, Dementshuk JM, Almeida FRCL, Fontes, DO.** Planes of nutrition during gestation affects reproductive performance and retention rate of hyperprolific sows under commercial conditions. *Animal*. 2021 Mar;15(3):100153.
- Felicioni F, Santos TG, Paula TMDE, Chiarini-Garcia H, de Almeida FRCL.** Intrauterine growth restriction: screening and diagnosis using animal models. *Anim Reprod*. 2020 May 22;16(1):66-71.
- Franco TRLR.** Alterações morfofuncionais uteroplacentárias: associação entre idade gestacional, sexo e peso fetais em suínos. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular) - Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte; 2021. p. 60.
- Hales J, Moustsen VA, Nielsen MB, Hansen CF.** Individual physical characteristics of neonatal piglets affect preweaning survival of piglets born in a noncrated system. *J Anim Sci*. 2013 Oct;91(10):4991-5003.
- Hong L, He Y, Tan C, Wu Z, Yu M.** HAI-1 regulates placental folds development by influencing trophoblast cell proliferation and invasion in pigs. *Gene* 2020;749.
- Hu L, Peng X, Chen H, Yan C, Liu Y, Xu Q, Fang Z, Lin Y, Xu S, Feng B, Li J, Wu D, Che L.** Effects of intrauterine growth retardation and *Bacillus subtilis* PB6 supplementation on growth performance, intestinal development and immune function of piglets during the suckling period. *Eur J Nutr*. 2017 Jun;56(4):1753-1765.
- Knight JW, Bazer FW, Thatcher WW, Franke DE, Wallace HD.** Conceptus development in intact and unilaterally hysterectomized-ovariectomized gilts: interrelations among hormonal status, placental development, fetal fluids and fetal growth. *J Anim Sci*. 1977 Apr;44(4):620-37.
- Knox, R. V.** Artificial insemination in pigs today. *Theriogenology* 85, 83-93, 2016.
- König NL, Wähner M, Seeger J, Sigmarsson HL, Kauffold J.** An investigation into uterine capacity based on litter and placental characteristics in two sow lines with different prolificacy (Danish Landrace x Danish Yorkshire versus German Saddleback). *Reprod Domest Anim*. 2021 Jan;56(1):34-45.
- Matheson SM, Walling GA, Edwards SA.** Genetic selection against intrauterine growth retardation in piglets: a problem at the piglet level with a solution at the sow level. *Genet Sel Evol*. 2018 Sep 18;50(1):46.
- Miles JR, Vallet JL, Freking BA, Nonneman DJ.** Molecular cloning and characterisation of heparanase mRNA in the porcine placenta throughout gestation. *Reprod. Fertil. Dev*. 2009;21:757-72.
- Muns R, Nuntapaitoon M, Tummaruk P.** Effect of oral supplementation with different energy boosters in newborn piglets on pre-weaning mortality, growth and serological levels of IGF-I and IgG. *J Anim Sci*. 2017 Jan;95(1):353-360.
- Oliviero C, Junnikkala S, Peltoniemi O.** The challenge of large litters on the immune system of the sow and the piglets. *Reprod Domest Anim*. 2019 Sep;54 Suppl 3:12-21.
- Père MC, Etienne M.** Uterine blood flow in sows: effects of pregnancy stage and litter size. *Reprod Nutr Dev*. 2000 Jul-Aug;40(4):369-82.
- Ross MG, Desai M.** Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite. *Clin Obstet Gynecol*. 2013 Sep;56(3):529-36.
- Ross M H, & Pawlina W.** (2016). *Histology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Sacramento RCR, Maciel LPN, de Paiva Coimbra JL, Corcini CD, Junior ASV, Komninou ER, de Almeida FRCL.** Birthweight leads to seminal and testicular morphofunctional commitment in sexually mature boars. *Theriogenology*, 189, 237-245, 2022.
- Santos TG, Fernandes SD, de Oliveira Araújo SB, Felicioni F, de Mérci Domingues E Paula T, Caldeira-Brant AL, Ferreira SV, de Paula Naves L, de Souza SP, Campos PHRF, Chiarini-Garcia H, Dias ALNA, de Almeida FRCL.** Intrauterine growth restriction and its impact on intestinal morphophysiology throughout postnatal development in pigs. *Sci Rep*. 2022 Jul 12;12(1):11810.
- Seo H, Li X, Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, Bayless KJ, Johnson GA.** Mechanotransduction drives morphogenesis to develop folding during placental development in pigs. *Placenta* 2020;90:62-70.
- Schenkel AC, Bernardi ML, Bortolozzo, FP, & Wentz I.** (2010). Body reserve mobilization during lactation in first parity sows and its effect on second litter size. *Livestock Science*, 132(1-3), 165-172.
- Stenhouse C, Bazer FW, Ashworth CJ.** Sexual dimorphism in placental development and function: Comparative physiology with an emphasis on the pig. *Mol Reprod Dev*. 2022 Apr 25.
- Stenhouse C, Hogg CO, Ashworth CJ.** Associations between fetal size, sex and placental angiogenesis in



the pig. *Biol Reprod.* 2019 Jan 1;100(1):239-252.

Town SC, Putman CT, Turchinsky NJ, Dixon WT, Foxcroft GR. Number of conceptuses in utero affects porcine fetal muscle development. *Reproduction.* 2004 Oct;128(4):443-54.

Town SC, Patterson JL, Pereira CZ, Gourley G, Foxcroft GR. Embryonic and fetal development in a commercial dam-line genotype. *Anim Reprod Sci.* 2005 Feb;85(3-4):301-16.

Vallet JL, McNeel AK, Johnson G, Bazer FW. Triennial Reproduction Symposium: limitations in uterine and conceptus physiology that lead to fetal losses. *J Anim Sci* 2013;91:3030-40.

Vallet JL, McNeel AK, Miles JR, Freking BA. Placental accommodations for transport and metabolism during intra-uterine crowding in pigs. *J Anim Sci Biotechnol* 2014;5:55.

Van Ginneken C, Ayuso M, Van Bockstal L, Van Cruchten S. Prewaning performance in intrauterine growth-restricted piglets: Characteristics and interventions. *Mol Reprod Dev.* 2022 Jun 2.

Viott RC, Menezes TA, Mellagi APG, Bernardi ML, Wentz I, Bortolozzo FP. Desempenho de leitões de baixo peso ao nascimento submetidos à suplementação proteico-energética com ou sem colostro. *Animal Science and Technology and Inspection of Animal Products; Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 70 (04); Jul-Aug 2018.

Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA, Reuss A. Severe intrauterine growth retardation; assessment of its origin from fetal arterial flow velocity waveforms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986 Jun;22(1-2):23-8.

Wu G, Bazer FW, Johnson GA, Herring C, Seo H, Dai Z, Wang J, Wu Z, Wang X. Functional amino acids in the development of the pig placenta. *Mol Reprod Dev.* 2017 Sep;84(9):870-882.

Xiong L, You J, Zhang W, Zhu Q, Blachier F, Yin Y, Kong X. Intrauterine growth restriction alters growth performance, plasma hormones, and small intestinal microbial communities in growing-finishing pigs. *J Anim Sci Biotechnol.* 2020 Aug 19;11:86.

Zhang L, Zhang J, Yan E, He J, Zhong X, Zhang L, Wang C, Wang T. Dietary Supplemented Curcumin Improves Meat Quality and Antioxidant Status of Intrauterine Growth Retardation Growing Pigs via Nrf2 Signal Pathway. *Animals (Basel).* 2020 Mar 24;10(3):539.
