MARCELA ROMANINI FARIA

**SENSIBILIDADE À INSULINA E METABOLISMO OXIDATIVO DE
CORDEIROS PROVENIENTES DE OVELHAS SUPLEMENTADAS
COM ALTAS DOSES DE VITAMINA D NO PERÍODO PRÉ-PARTO**

São Paulo

2017

MARCELA ROMANINI FARIA

Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo de cordeiros provenientes de ovelhas suplementadas com altas doses de vitamina D no período pré-parto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina

Clínica Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre/Doutor em Ciências.

Departamento:
Clínica Médica

Área de concentração:
Clínica Veterinária

Orientador:
Profa. Dra. Maria Claudia Araripe Sucupira

De acordo: _____
Orientador

São Paulo
2017

Obs: A versão original se encontra disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3529
FMVZ

Faria, Marcela Romanini

Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo de cordeiros provenientes de ovelhas suplementadas com altas doses de vitamina D no período pré-parto. / Marcela Romanini Faria. -- 2017.

110 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2017.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Maria Claudia Araripe Sucupira.

1. Ovino. 2. Vitamina E. 3. Metabolismo energético. 4. Estresse oxidativo. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Sensibilidade à insulina e desenvolvimento de cordeiros provenientes de mães suplementadas com vitamina D no período pré-parto", protocolada sob o CEUA nº 6704070715, sob a responsabilidade de **Maria Cláudia Araripe Sucupira** e equipe; **Marcela Romanini Faria** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 28/10/2015.

We certify that the proposal "Insulin sensitivity and development of lambs from mothers supplemented with vitamin d in the pre partum.", utilizing 20 Ovines (20 males), protocol number CEUA 6704070715, under the responsibility of **Maria Cláudia Araripe Sucupira** and team; **Marcela Romanini Faria** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 10/28/2015.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **10/2015** a **02/2016** Área: **Clínica Médica Veterinária**

Origem:

Espécie: **Ovinos**

sexo: **Machos**

idade: **a**

N: **20**

Linhagem: **N/A**

Peso: **a**

Resumo: O período gestacional em ovinos é caracterizado por grandes alterações metabólicas, decorrentes da maior exigência nutricional da fêmea prenhe, do aumento da demanda fetal por nutrientes e do menor consumo de matéria seca pela mãe, principalmente no terço final da gestação, quando se inicia a produção de leite e o feto está completando o seu desenvolvimento. Trabalhos recentes têm apontado a resistência à insulina como um dos importantes fatores envolvidos na patogenia de distúrbios metabólicos como por exemplo a diabetes tipo II em animais com sobrepeso criados em sistemas intensivos. Em ovinos, uma das espécies mais usadas como modelo experimental para disfunções metabólicas de humanos, os cordeiros nascidos de ovelhas obesas apresentam também maior resistência à insulina. Durante teste de tolerância à glicose, estes indivíduos apresentaram também diminuição na secreção de insulina pelo pâncreas, além de maior ganho de peso ao longo do crescimento. Neste sentido, a utilização de medidas de manejo ou suplementos que aumentem a sensibilidade à insulina neste período crítico podem representar benefício na criação animal é uma das possibilidades mais investigada atualmente é a vitamina D. Esta comprovadamente diminui o risco de indivíduos apresentarem diabetes tipo I, porém em ovinos ainda faltam dados que comprovem que a suplementação com vitamina D traga benefícios à saúde e/ou produção dos mesmos. O experimento será conduzido nas dependências da FMVZ-USP, serão utilizados 20 cordeiros machos e fêmeas oriundos de 24 ovelhas do experimento da doutoranda Priscilla Marques do Nascimento, 12 das quais receberão 70.000 UI/Kg aos 122 dias de gestação e as 12 restantes serão do grupo controle e não receberão suplementação vitamínica. Será realizado teste de tolerância à glicose nos filhotes 48 horas após o nascimento dos mesmos, e aos 28 dias de vida. Será administrada infusão de 0,18 g/kg de glicose, e amostras de sangue serão colhidas nos momentos -10, -1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 180, 210, 240 minutos da infusão conforme descrito por Duehlmeier et al (2013). As concentrações plasmáticas de insulina e de cortisol serão mensurados por meio da técnica de ELISA utilizando-se kits comerciais. As concentrações plasmáticas de glicose, betahidroxibutirato (BHB), e AGNES (ácidos graxos não esterificados) serão revalidas em analisador bioquímico automático utilizando kits comerciais também. Semanalmente será acompanhado o peso e o escore de condição corporal dos cordeiros. A porcentagem de massa magra dos cordeiros será avaliada a partir da metodologia de diluição de isótopos de deutério de acordo com Ferrier e tal (2002) e estas quantificações serão realizadas no Laboratório de espectrometria de massa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Local do experimento:

São Paulo, 14 de março de 2017

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes

Secretaria Executiva da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

São Paulo, 10 de maio de 2017
CEUA N 6704070715

Ilmo(a). Sr(a).

Responsável: Maria Cláudia Araripe Sucupira

Área: Clínica Médica Veterinária

Profa Maria Cláudia Araripe Sucupira (orientador)

Título da proposta: "Sensibilidade à insulina e desenvolvimento de cordeiros provenientes de mães suplementadas com vitamina D no período pré-parto".

Parecer Consubstanciado da Comissão de Ética no Uso de Animais FMVZ/USP

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, no cumprimento das suas atribuições, analisou e **APROVOU** a Emenda (versão de 27/abril/2017) da proposta acima referenciada.

Resumo apresentado pelo pesquisador: "Houve necessidade de aumento do número de animais utilizados, pois não se conseguiu 20 indivíduos machos para o presente estudo. Como houve a necessidade de inclusão de fêmeas, para reduzir o efeito de gênero, foram utilizados 29 indivíduos. Como não conseguimos inserir a origem do animal, ressaltamos que é a mesma dos demais utilizados no estudo. Os animais serão estudados entre o nascimento e o primeiro mês de vida, com pesos variando de 2,5 quilos (animal mais leve ao nascimento) até 14 kg (peso máximo com quatro semanas de vida) ".

Comentário da CEUA: "O pesquisador solicitou a inclusão de mais 9 animais explicando que este fato ocorreu porque foram incluídas fêmeas e para se aproximar o número de fêmeas e machos o n final deve ser alterado. ".

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes

Secretaria Executiva da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: FARIA, Marcela Romanini

Título: Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo de cordeiros provenientes de ovelhas suplementadas com altas doses de vitamina D no período pré-parto.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Paulo e Valéria, por todo o amor, cuidado, carinho, paciência, apoio, incentivo, dedicação e ensinamentos ao longo da vida. Sem vocês não seria nada, e nada teria graça. Amo vocês incondicionalmente.

Aos meus amigos e minha equipe, que ao longo dessa jornada nunca me abandonaram e sempre me apoiaram.

Prof. Dr. Maria Claudia Araripe Sucupira que me adotou ao longo dos anos, agradeço imensamente pela orientação tanto profissional quanto pessoal, por toda paciência, dedicação, pela convivência, pelas risadas, pelos cuidados e por tudo que me ensinou. Minha admiração por você só aumenta a cada dia. .

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por proporcionar que tudo isso acontecesse na minha vida, por me guiar, proteger, e colocar no meu caminho pessoas tão boas e iluminadas que se tornaram tão importantes nessa caminhada.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram, me guiaram e ensinaram e além disso foram e sempre serão meu exemplo.

À Prof. Dr. Maria Cláudia Araripe Sucupira, por ser minha segunda mãe, pessoa forte, guerreira, decidida, que sempre me guiou, me mostrou os melhores caminhos, me ensinou muito, tanto na área profissional quanto em todas as outras. Pessoa que conquistou minha admiração e respeito, por tudo que é, por tudo que acredita e por tudo que faz. Serei eternamente grata a você professora.

A Priscilla (minha irmã gêmea separada no nascimento), você foi um presente que Deus colocou no meu caminho, obrigada pela convivência, pelas risadas, pelas conversas sobre os temas mais absurdos, pela Júlia (nossa fiel escudeira), por tudo que me ensinou (sem você ainda estaria escolhendo ovelhas para o experimento). Obrigada pelas viagens pelo Brasil engraçadíssimas, perrengues, litros e mais litros de café compartilhados. Te admiro, mulher forte e batalhadora.

À minha equipe, Priscilla, Débora, Carolinne, Aline, André, Ronald, Marcel, trabalhar com vocês foi imensamente gratificante, aprendi muito ao longo desses anos, agradeço pela excelente convivência.

À Clara, pessoa que me acompanhou por todo o mestrado, obrigada pelas infinitas horas de Radox, por tudo que me ensinou, pela paciência, pela confiança e por acreditar no nosso trabalho.

À todos os meus amigos de São José dos Campos e de São Paulo, pela força, incentivo, por entenderem que nem sempre foi possível estar presente nos dois lugares, mas que de coração eu estava.

À Camila e Rodrigo, amigos e irmãos que a vida me trouxe de presente. Obrigada pela convivência durante o estágio, residência e mestrado, pelas infinitas horas de conversa, pelas risadas e por toda a ajuda! Amo vocês.

Aos amigos que me ajudaram na execução do teste de tolerância a glicose, a ajuda de vocês foi vital para a execução desse projeto – Camila Martin, Rodrigo Malzoni, Elisa Weiss, Ronaldo Gargano, Juliana Bombardelli, Gabriela Reis, Joel, Giuliana, Bruno Leonardo, Carolina dos Anjos, Joel Alexis, Mailson, Izabelle, Pedro, Deisiane, Marcos, Caroline Seino, Bruna Stanigher

Ao Dinho e Guina, que nos ajudaram tanto durante a realização deste projeto, obrigada pelo carinho e cuidado com nossos animais.

A Dinha, Dona Carmen, Claudia e Maria Helena pela convivência e paciência enquanto praticamente vivíamos nos laboratórios da FMVZ-USP.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, pelo apoio ao projeto de pesquisa (processo número 2014/17297-9).

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas” (Carl Sagan)

RESUMO

FARIA, M.F. Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo de cordeiros provenientes de ovelhas suplementadas com altas doses de vitamina D no período pré-parto. [Insulin sensitivity and oxidative metabolism of lambs from ewes supplemented with high levels of vitamin D in the prepartum period]. 2017. 112f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Para avaliar o efeito da suplementação parenteral com vitamina D sobre a sensibilidade à insulina, metabolismo oxidativo e energético, foram utilizados 29 cordeiros recém-nascidos, mestiços (Santa Inês x Dorper) e hígidos. Estes animais foram distribuídos em quatro grupos, DD- cordeiros filhos de ovelhas suplementadas com 70.000 UI/kg de vitamina D, pela via IM, no 108º dia da gestação e que também receberam suplementação com 24 horas de vida; DC – cordeiros filhos de ovelhas suplementadas com a mesma dose e no mesmo dia de gestação e que não receberam vitamina D; CD- cordeiros filhos de ovelhas que não receberam vitamina, mas receberam vitamina D, pela via IM, na dose de 70.000 UI/kg no primeiro dia de vida; e CC- cordeiros filhos de ovelhas que não receberam vitamina D e que também não receberam suplementação vitamínica. Foram realizadas coletas de sangue aos dois (T0) e aos 28 (T1) dias de vida dos cordeiros para a determinação dos teores de ureia, creatinina, proteína total, albumina, colesterol, triglicérides, ácido úrico, cálcio total, cálcio iônico, AGNEs, BHB, glicose, cortisol, insulina, das vitaminas D e E e das atividades das enzimas CK, AST, GGT. Foram determinados os valores de RQUICK e RQUICK BHB. Do metabolismo oxidativo foram avaliados SOD, GSH-Px, HRFp, TBARS, TAS. Foi realizado também, teste de tolerância à glicose nos cordeiros com 30 dias de vida, e foram determinadas as áreas abaixo da curva para a glicose, BHB, AGNEs e insulina. Semanalmente os cordeiros foram pesados e o escore de condição corporal foi avaliado. A administração de vitamina D em cordeiros saudáveis foi eficiente em aumentar as concentrações plasmáticas da 25 hidroxivitamina D, porém não influenciou nas concentrações de ureia, creatinina, proteína total, AST, GGT, ácido úrico, cálcio total e cálcio iônico, colesterol, triglicérides, cortisol, insulina, AGNEs e BHB que tiveram influência apenas do fator etário. Não influenciou o ganho de peso semanal nem o ECC dos cordeiros. O uso parenteral da vitamina D na ovelha, independente do seu uso no cordeiro aumentou a concentração plasmática de vitamina E e diminuiu a atividade da CK, no

cordeiro. O uso parenteral de vitamina D no cordeiro, independente do uso na ovelha, reduziu a glicemia e aumentou a albumina sérica dos cordeiros; e agiu diminuindo a sensibilidade à insulina em cordeiros filhos de ovelhas que receberam suplementação vitamínica durante a gestação, independente da suplementação diretamente no cordeiro, quando avaliada pelo teste RQUICK BHB. O teste RQUICK não se mostrou efetivo em mensurar a sensibilidade a insulina nesse experimento. Quando desafiados pelo teste de tolerância à glicose, a suplementação de cordeiros com a vitamina D, sem haver suplementação prévia da ovelha, reduziu a sensibilidade insulínica destes indivíduos.

Palavras-chave: Ovino. Vitamina E. Metabolismo energético. Estresse oxidativo

ABSTRACT

FARIA, M.R. Insulin sensitivity and oxidative metabolism of lambs from ewes supplemented with high levels of vitamin D in the prepartum period [Sensibilidade à insulina e metabolismo oxidativo de cordeiros provenientes de ovelhas suplementadas com altas doses de vitamina D no período pré-parto]. 2017. 112f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

To evaluate the effect of parenteral supplementation with vitamin D on insulin sensitivity, oxidative and energetic metabolism, we used 29 newborns, crossbreed (Santa Inês x Dorper) and healthy lambs. These animals were divided into four groups, DD- lambs of sheep supplemented with 70,000 IU /kg of vitamin D, IM, on the 108th day of gestation and also received supplementation with 24 hours of life; DC - lambs of sheep supplemented with the same dose and on the same day of gestation and who did not receive vitamin D; CD- lambs from sheep that did not receive vitamin D but received vitamin D, by IM, at a dose of 70,000 IU / kg on the first day of life; and CC- lambs born to ewes who did not receive vitamin D and who also did not receive vitamin supplementation. Blood samples were collected at two (T0) and 28 (T1) days of life for determination of urea, creatinine, total protein, albumin, cholesterol, triglycerides, uric acid, total calcium, ionic calcium, AGNEs , BHB, glucose, cortisol, insulin, vitamins D and E and the activities of enzymes CK, AST, GGT. The values of RQUICK and RQUICK BHB were determined. From the oxidative metabolism were evaluated SOD, GSH-Px, HRFP, TBARS, TAS. Glucose tolerance test was also performed in lambs with 30 days of age, and the areas under the curve were determined for glucose, BHB, AGNEs and insulin. The lambs were weighed weekly and the body condition score was evaluated. The administration of vitamin D in healthy lambs was efficient in increasing the plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D, but did not influence the concentrations of urea, creatinine, total protein, AST, GGT, uric acid, total calcium and ionic calcium, cholesterol, triglycerides , cortisol, insulin, AGNEs and BHB that had influence only of the age. It did not influence the weekly weight gain or ECC of the lambs. The parenteral use of vitamin D in sheep, regardless of its use in lamb increased the plasma concentration of vitamin E and decreased CK activity in the lamb. The use of parenteral vitamin D in lamb, regardless of use in sheep, reduced glycemia and increased serum albumin

in lambs; and decreasing insulin sensitivity in lambs of sheep that received vitamin supplementation during gestation, independent of supplementation directly in the lamb, when evaluated by the RQUICK BHB test. The RQUICK test was not effective in measuring insulin sensitivity in this experiment. When challenged by the glucose tolerance test, supplementation of lambs with vitamin D, without previous supplementation of the sheep, reduced the insulin sensitivity of these subjects.

Keywords: Sheep. Vitamin E. Energy metabolism. Oxidative stress

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Esquema ilustrativo do metabolismo da vitamina D	29
Figura 2 – Esquema ilustrativo da distribuição dos cordeiros nos grupos de tratamentos	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Valores médios da atividade da ureia (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	43
Tabela 2- Valores médios da atividade da creatinina (μ mol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	45
Tabela 3 - Valores médios da atividade da albumina (g/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	46
Tabela 4 - Valores médios da atividade da proteína total (g/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	47
Tabela 5- Valores médios da atividade de colesterol (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	48
Tabela 6 - Valores médios da atividade de triglicérides (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	49
Tabela 7 - Valores médios da atividade da GGT (UI/L 30°C) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	50
Tabela 8- Valores médios da atividade da AST (UI/L 30°C) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	51
Tabela 9 - Valores médios da atividade da CK (UI/L 30°C) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	52
Tabela 10- Valores médios da atividade da cálcio total (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	53
Tabela 11 - Valores médios da atividade da cálcio iônico (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	54
Tabela 12 - Valores médios da atividade de ácido úrico (μ mol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	55

Tabela 13- Valores médios da atividade de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	56
Tabela 14 - Valores médios da atividade de insulina ($\mu\text{IU/mL}$) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	57
Tabela 15 - Valores médios da atividade de glicose (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	58
Tabela 16- Valores médios da atividade de BHB (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	59
Tabela 17- Valores médios da atividade de AGNEs (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	60
Tabela 18 - Valores médios da atividade de vitamina D (ng/mL) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	61
Tabela 19 - Valores médios da atividade de vitamina E (ng/mL) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	63
Tabela 20- Valores médios da atividade de SOD (U/g Hb) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	64
Tabela 21- Valores médios da atividade de GSH-Px (U/g Hb) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	65
Tabela 22 - Valores médios da atividade de TAS (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	66
Tabela 23 - Valores médios da atividade de TBARS (μM) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	67
Tabela 24- Valores médios da atividade de HRFP ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	68
Tabela 25 - Valores médios da atividade de RQUICK (%) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017	69

Tabela 26 - Valores médios da atividade de RQUICK BHB (%) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017..... 70

Tabela 27 - Valores médios de peso dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017 72

Tabela 28- Valores médios da porcentagem de ganho de peso em relação ao peso ao nascimento dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017 73

Tabela 29- Valores médios de ECC dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017 74

Tabela 30 - Valores médios de AUC BHB dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017 75

Tabela 31 - Valores médios de AUC GLICOSE dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017 76

Tabela 32- Valores médios de AUC AGNEs dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017 77

Tabela 33 - Valores médios de AUC INSULINA dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017 78

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de ureia (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	44
Gráfico 2– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de creatinina ($\mu\text{mol/L}$) dos cordeiros em cada grupo experimental	45
Gráfico 3– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de albumina (g/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	46
Gráfico 4 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de proteína total (g/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	47
Gráfico 5– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de colesterol (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	48
Gráfico 6 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de triglicérides (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	49
Gráfico 7 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de GGT (UI/L 30°C) dos cordeiros em cada grupo experimental	50
Gráfico 8– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de AST (UI/L 30°C) dos cordeiros em cada grupo experimental	51
Gráfico 9– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de CK (UI/L 30°C) dos cordeiros em cada grupo experimental	52
Gráfico 10 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de cálcio total (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	53
Gráfico 11– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de cálcio iônico (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	54
Gráfico 12 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$) dos cordeiros em cada grupo experimental	55
Gráfico 13 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) dos cordeiros em cada grupo experimental	56
Gráfico 14– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de insulina ($\mu\text{IU/mL}$) dos cordeiros em cada grupo experimental	57
Gráfico 15 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de glicose (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	58
Gráfico 16– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de BHB (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	59
Gráfico 17– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de AGNEs (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	60
Gráfico 18 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de vitamina D (ng/mL) dos cordeiros em cada grupo experimental	62

Gráfico 19– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de vitamina E (ng/mL) dos cordeiros em cada grupo experimental	63
Gráfico 20– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de SOD (U/g Hb) dos cordeiros em cada grupo experimental	64
Gráfico 21 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de GSH-Px (U/g Hb) dos cordeiros em cada grupo experimental	65
Gráfico 22 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de TAS (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	66
Gráfico 23 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de MDA (μ M) dos cordeiros em cada grupo experimental	67
Gráfico 24 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de HRFp (μ mol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental	68
Gráfico 25 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de RQUICK (%) dos cordeiros em cada grupo experimental	69
Gráfico 26 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de RQUICK BHB (%) dos cordeiros em cada grupo experimental	71
Gráfico 27 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do peso dos cordeiros em cada grupo experimental	72
Gráfico 28– Valores da média geral do ganho de peso em relação ao peso ao nascimento por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) em cada grupo experimental	73
Gráfico 29– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do ECC dos cordeiros em cada grupo experimental.....	74
Gráfico 30– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do AUC BHB dos cordeiros em cada grupo experimental	75
Gráfico 31– Valores da média geral do grupo por tratamento da área sob a curva para a glicose dos cordeiros de cada grupo experimental, evidenciando o efeito de interação dos fatores.....	76
Gráfico 32– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do AUC AGNEs dos cordeiros em cada grupo experimental	77
Gráfico 33– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do AUC INSULINA dos cordeiros em cada grupo experimental.....	78
Gráfico 34– Relação entre as concentrações séricas de glicose (mmol/L) e cortisol (μ g/dL) de cordeiros tratados ou não e filhotes de ovelhas tratadas ou não durante a gestação com vitamina. São Paulo/2017.	79
Gráfico 35– Relação entre a concentração de vitamina D (ng/mL) e vitamina E (ng/mL) de todos os grupos de tratamento durante o período experimental de cordeiros tratados ou não com vitamina D durante a gestação e/ou com um dia de vida. São Paulo/2017.....	79
Gráfico 36– Relação entre a concentração de albumina (g/L) e HRFp (μ mol/L) durante o período experimental de cordeiros tratados ou não com vitamina D durante a gestação e/ou com um dia de vida. São Paulo/2017 ..	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGNEs	ácidos graxos não esterificados
AICC	critério de informação Akaike corrigido
AST	aspartato aminotransferase
AUC	área sob a curva
BHB	beta hidroxibutirato
CK	creatinina quinase
CPDNM	Centro de Pesquisas em Doenças Nutricionais e Metabólicas
EROS	espécies reativas de oxigênio
ESALQ	Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”
FMVZ-USP	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
GGT	gamma glutamil transferase
GSH-Px	glutathione peroxidase
H ₂ O ₂	peróxido de hidrogênio
HFFP	habilidade de redução do ferro plasmático
IgG	imunoglobulina G
IM	intramuscular
MDA	malondialdeído
MS	matéria seca
PTH	paratormônio
PB	proteína bruta
QUICK	“quantitative insulin sensitivity check indexes”
RQUICK	“revised quantitative insulin sensitivity check indexes”
SOD	superóxido dismutase
TAS	status oxidante total
TBARS	substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TP	toxemia da prenhez
TTG	teste de tolerância à glicose
TTGIV	teste de tolerância à glicose intravenoso
Vitamina D ₃	colecalciferol
Vitamina D ₂	ergocalciferol
TTG	teste de tolerância à glicose

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
3	MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1	ANIMAIS E INSTALAÇÕES.....	33
3.2	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	33
3.3	PROCEDIMENTOS.....	35
3.4	MÉTODOS ANALÍTICOS.....	37
3.4.1.	Ureia.....	37
3.4.2.	Creatinina.....	37
3.4.3.	Albumina.....	38
3.4.4	Proteína total.....	38
3.4.5	Colesterol.....	38
3.4.6	Triglicérides.....	38
3.4.7	GGT.....	38
3.4.8	AST.....	38
3.4.9	CK.....	39
3.4.10	Cálcio total.....	39
3.4.11	Cálcio iônico.....	39
3.4.12	Ácido úrico.....	39
3.4.13	Cortisol.....	39
3.4.14	Insulina.....	40
3.4.15	Glicose.....	40
3.4.16	BHB.....	40
3.4.17	AGNEs.....	40
3.4.18	Vitaminas D e E.....	40
3.4.19	SOD/GPX.....	41
3.4.20	TAS.....	41
3.4.21	TBARS.....	41
3.4.22	HRFP.....	41
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
4	RESULTADOS	43
4.1.	Ureia.....	43
4.2.	Creatinina.....	44

4.3.	Albumina	45
4.4	Proteína total	47
4.5	Colesterol	38
4.6	Triglicérides.....	49
4.7	GGT	38
4.8	AST	51
4.9	CK	52
4.10	Cálcio total	53
4.11	Cálcio iônico.....	54
4.12	Ácido úrico	55
4.13	Cortisol.....	56
4.14	Insulina	57
4.15	Glicose	58
4.16	BHB	59
4.17	AGNEs	60
4.18	Vitamina D	61
4.19	Vitamina E.....	62
4.20	SOD	64
4.21	GSH-Px	65
4.22	TAS	66
4.23	TBARS.....	67
4.24	HRFP	68
4.25	RQUICK	69
4.26	RQUICK BHB.....	70
4.27	PESO.....	72
4.28	GANHO DE PESO	73
4.29	ECC.....	74
4.30	AUC BHB	41
4.31	AUC GLICOSE	76
4.32	AUC AGNES	77
4.33	AUC INSULINA.....	78
4.34	Relação entre glicemia e cortisol.....	79
4.35	Relação entre vitamina D e E.....	80
4.36	Relação entre HRFP e albumina.....	81
5	DISCUSSÃO.....	81
6	CONCLUSÕES.....	95
	REFERÊNCIAS	96

1 INTRODUÇÃO

O período que compreende o parto até o desmame é caracterizado por complexas adaptações fisiológicas do indivíduo que passa da condição de feto para neonato (HILLMAN et al., 2012). Nessa fase há mudanças fisiológicas e metabólicas decorrentes da saída do ambiente intrauterino para o mundo externo. Essas mudanças incluem tanto respiração como o controle da temperatura corporal, a ingestão do colostro, fundamental para alguns animais como os ruminantes e também os desafios imunológicos pelo primo contato com patógenos, além da competição por alimento e o convívio com outros animais (DWYER e LAWRENCE, 2005). Nessa fase os indivíduos têm elevada atividade metabólica que, leva também à produção de substâncias reativas de oxigênio (SAUGSTAD, 2003) que deve ser bem compensada pelo recém-nascido.

O estresse metabólico e até mesmo o oxidativo, que praticamente todos os mamíferos domésticos passam nessa fase, vêm ganhando maior destaque nos últimos anos, não só para minimizar os desafios inerentes ao período reduzindo as perdas, mas, principalmente devido ao aumento de casos de distúrbios metabólicos nas progenitoras e a potencial relação desses problemas com a saúde e desenvolvimento do neonato. Na medicina veterinária, essa maior casuística se deve especialmente ao aumento da criação em sistemas intensivos de produção, onde se prioriza a máxima eficiência produtiva e animais com escore de condição corporal médio tendendo a alto, que no caso dos ovinos podem levar à toxemia da prenhez (TP), enfermidade metabólica de difícil tratamento e elevada letalidade (DUEHLMEIER et al., 2013). Em humanos, essa preocupação não é tão recente, porém é crescente em decorrência do aumento da frequência de casos de enfermidades como, diabetes gestacional, associada ou não à obesidade e à resistência insulínica. Muitos estudos, para esclarecer a patogenia desses processos nos humanos são realizados em ovinos como modelo experimental (DICKINSON et al., 1991) pois a ovelha é mais predisposta à doenças de caráter metabólico, como a TP, além de ser uma espécie de fácil manejo e possuir período gestacional relativamente curto, de aproximadamente cinco meses.

Em paralelo a esses fatos, os estudos sobre o papel da vitamina D além do metabolismo do cálcio estão avançando cada vez mais, especialmente os que

relacionam sua ação tanto ao metabolismo antioxidante quanto à sensibilidade insulínica. Nessa última situação, há observação de que pessoas com resistência insulínica e/ou diabetes tipo II tenham baixos teores dessa vitamina, porém os estudos ainda são inconclusivos e há necessidade de mais estudos envolvendo a vitamina D e a sensibilidade/resistência insulínica, para que esses fatos sejam confirmados (KELISHADI et al., 2014; GEORGE et al., 2012).

Levando em consideração todos estes fatores, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do uso parenteral de doses elevadas de vitamina D no desempenho produtivo, na sensibilidade à insulina e no metabolismo oxidativo e energético de cordeiros mestiços imediatamente após o nascimento e com um mês de vida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O período que compreende o nascimento é delicado para todas as espécies animais, pois a primeira semana após o parto representa um período crítico na adaptação neonatal. As taxas de mortalidade são elevadas, entre 50 e 70% dos óbitos ocorrem nos primeiros três dias de vida (DWYER, 2008). Por isso esse período é de extrema importância para a produção animal, onde as perdas econômicas são altas. Quando se trata de cordeiros, as mortes podem estar relacionadas ao parto, distocia, prematuridade e malformações; à adaptação neonatal à vida extrauterina, inanição e hipoglicemia-hipotermia; à desordens funcionais ou doenças infecciosas, (DWYER, 2008; NUNES, 2006; SAWALHA et al., 2007) porém, admite-se que agentes infecciosos geralmente são oportunistas nesses casos (ROOK et al., 1990). O peso do cordeiro é um fator determinante quando se trata dos riscos de mortalidade neonatal (FOGARTY et al., 2000). Entretanto, a presença dessas causas de mortalidade varia conforme o local e o tipo de manejo.

Com a proximidade do final da gestação, ocorre a maturação do hipotálamo do feto, havendo aumento significativo da concentração de cortisol fetal devido a estímulos no eixo hipotalâmico-hipofisário causados pelos hormônios placentários. O cortisol aumentado desencadeia a conversão placentária de progesterona em estrógeno pela ativação da enzima 17 α -hidroxilase, o estrógeno então age no miométrio uterino, aumentando sua resposta a ocitocina, relaxando a cérvix, pois atua alterando as fibras de colágeno presentes nesta estrutura e estimula a produção e liberação de prostaglandina pelo útero e placenta, (PRESTES e LANDIM-ALVARENGA, 2006) processo que dará início as alterações maternas e fetais para o momento do parto. Neste período também, o pulmão do feto inicia os preparativos para assumir as trocas gasosas no lugar do cordão umbilical (NELSON, 1994). Os pneumócitos tipo II começam a produzir surfactante, substância de vital importância para que os alvéolos se mantenham estáveis após o contato com o ar, já que durante a gestação eles permanecem abertos e repletos de líquido amniótico fetal (NELSON, 1994).

Durante o parto, as contrações uterinas e a ruptura das membranas fetais causam alterações na circulação feto-placentária, há transição do fornecimento placentário de oxigênio para o estabelecimento da função respiratória (VAALA e HOUSE, 2006). Discreta acidose respiratória e metabólica somada ao estímulo

ambiental após o nascimento auxilia no início dos primeiros movimentos respiratórios espontâneos do recém-nascido. Durante as primeiras respirações, o pulmão se infla com ar provocando aumento do fluxo sanguíneo para este órgão, levando a melhor oxigenação sanguínea do neonato (VARGA et al., 2001). A atividade respiratória em cordeiros é irregular no período neonatal, (PICCIONE et al., 2007) apresenta variabilidade fisiológica nas primeiras quatro semanas após o parto (DAVEY et al., 1998). Imediatamente após o nascimento, cordeiros apresentam volume cardíaco sistólico reduzido, o que leva o coração a bombear mais sangue para dentro dos vasos sanguíneos que possuem resistências elástica e periférica elevadas (PICCIONE et al., 2007). Além disso, o esforço para realizar a sucção da glândula mamária também eleva a frequência cardíaca neste período (BUSCHMANN et al., 1993).

Quando se trata de humanos, o método de avaliação do recém-nascido mais utilizado, imediatamente após o nascimento e aos cinco minutos de vida, é o escore APGAR (APGAR et al., 1953). Na medicina veterinária, os primeiros estudos surgiram na década de 80, quando o APGAR foi adaptado à espécie equina, posteriormente, o escore recebeu adaptações e aplica-se também à avaliação de bovinos, caninos, ovinos e caprinos (VASSALO et al., 2014). Este método foi modificado por Born (1981), que realizou alterações no seu sistema de pontuação (GASPARELLI et al., 2009; VERONESI et al., 2009). O teste baseia-se na avaliação das frequências cardíaca e respiratória, tônus muscular, coloração das mucosas e respostas reflexas. É um teste confiável para a predição de sobrevivência à curto prazo (VERONESI et al., 2009) e que deve ser realizado como forma de avaliar a situação clínica dos neonatos imediatamente após o parto. A avaliação da vitalidade pelo escore APGAR em cordeiros é efetiva se realizada até os 15 minutos de vida (BOVINO et al., 2014).

O processo de adaptação fetal ao meio extrauterino é lento, (NOWAK et al. 2000) e depende da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal mediado pelo cortisol, potente estimulador metabólico (SCHWARTZ e ROSE, 1998; WOOD, 1999). A maturação de todo o mecanismo endócrino ao nascimento tem importante papel na habilidade termorreguladora dos recém-nascidos, iniciada ainda na fase uterina, sendo o cortisol e os hormônios tireoidianos fundamentais para que a maturação ocorra adequadamente (FOWDEN et al., 1998; LIGGINS, 1994; MILLER et al., 2009). Este período envolve modificações funcionais e a maturação de todos os

órgãos e sistemas do recém-nascido, além dos mecanismos homeostáticos termorreguladores, cardiovasculares e metabólicos (PLADYS et al., 2008).

Os neonatos são altamente susceptíveis a hipóxia após o nascimento, pois apresentam os barorreceptores ainda imaturos, menor complacência da parede torácica, menor diâmetro e rigidez das vias aéreas inferiores, menor capacidade de expansão alveolar e altos requerimentos metabólicos em relação ao oxigênio (GRUNDY, 2007; SILVA, 2012). Os neonatos ovinos têm o centro termorregulador ainda não totalmente desenvolvido, por isso, frequentemente apresentam temperaturas 0,5-1,0°C mais elevadas que os animais adultos, situando-se entre 39,5-40,5°C (TERRA e REINOLDS 2014). A temperatura corporal do cordeiro é controlada por elevações na atividade metabólica neonatal, principalmente pelo fluxo sanguíneo priorizando os órgãos vitais ao invés das extremidades (BATCHELDER et al., 2007) e pela oxidação de tecido adiposo marrom, que nesta espécie representa de 2- 4,5% do peso corporal dos neonatos (NOWAK e POINDRON, 2006). Cordeiros cuja temperatura retal encontra-se abaixo dos valores fisiológicos para a faixa etária tendem a não alcançar a glândula mamária para realizar a ingestão de colostro (DWYER e MORGAN, 2006). E cordeiros que nascem menores sofrem mais perdas de calor que os cordeiros maiores (CORRÊA et al., 1979).

Geralmente os cordeiros se levantam em cerca de 30 minutos, se mantêm em estação logo depois, e iniciam a procura pela glândula mamária em um período de até 90 minutos. Sendo este processo mais rápido para ovinos do que para outras espécies de animais (DWYER, 2003). A falha do recém-nascido em se levantar e mamar rapidamente pode ser resultado do vigor neonatal reduzido, do mau instinto materno ou condições ambientais adversas (DWYER e LAWRENCE, 2005). Os animais recém-nascidos possuem sistema imunológico imaturo e incapaz de produzir seus próprios anticorpos. Em algumas espécies, como nos primatas, que possuem placenta do tipo hemocorial, 90% dos anticorpos são transferidos da mãe para o feto através da placenta. Já os ruminantes apresentam placenta do tipo sindesmocorial, que não permite a passagem de macromoléculas da circulação materna para a fetal devido à existência de um número maior de camadas teciduais separando a circulação de ambos (COLAÇO, 1990). Portanto, os cordeiros ao nascimento são agamaglobulinêmicos ou hipogamaglobulinêmicos.

Para todo recém-nascido, a ingestão de colostro é fundamental, devido a grande quantidade de anticorpos, polissacarídeos, lipídeos e vitaminas que contém. A concentração de anticorpos presentes no colostro diminui após a primeira mamada e retornam aos teores encontrados no leite normal, entre o terceiro e quarto dia após o parto (BULNES, et al., 1993). O intestino de ruminantes neonatos somente é permeável a macromoléculas durante as primeiras 24-48 horas pós-parto. As imunoglobulinas do colostro, principalmente a IgG, são absorvidas pelo intestino e transferidas integralmente para a corrente sanguínea durante este período. Baixos teores de IgG no soro de cordeiros têm sido associado com aumento no risco de doenças e morte (GILBERT et al., 1988). A transferência inadequada de imunidade passiva da mãe para o cordeiro pode ser resultante de deficiências na produção, no consumo ou na absorção intestinal do colostro (FERNÁNDEZ et al., 1995; GARRY et al., 1996). Mellor e Murray (1985) recomendam em seu estudo, ingestão de aproximadamente 180 e 210 ml de colostro/kg para cordeiros nascidos em confinamento e a campo, respectivamente, nas primeiras 18 horas de vida, como sendo volume suficiente para promover imunização dos animais.

A inanição ocorre quando os cordeiros falham totalmente ou parcialmente no consumo do colostro e/ou leite, devido à fraqueza, competição com outros filhotes ou inadequada produção de colostro pela ovelha (MELLOR, 1988). Os neonatos que apresentam quadro de inanição não exibem maturação e funcionamento adequado do intestino, sugerindo que estas mudanças gastrointestinais podem ser estimuladas por constituintes não nutricionais do colostro como, por exemplo, enzimas, hormônios e fatores de crescimento que estão presentes em altas concentrações no colostro imediatamente após o parto (MELLOR e STAFFORD, 2004). A inanição provoca hipoglicemia, onde a concentração de glicose no plasma pode chegar a 0,5 mmol/L (glicose normal - 4 a 8 mmol/L), além de gasto das reservas corporais. A falta de glicose no sangue acarreta alterações cerebrais, fato que prejudica a produção de calor pelo cordeiro, causando hipotermia (MELLOR e STAFFORD, 2004). Cordeiros provenientes de partos duplos e triplos são mais susceptíveis a hipotermia quando comparados aos de parto simples. A imaturidade e as baixas reservas corporais são mais comuns nos cordeiros provenientes de partos duplos e triplos, e o fato de as ovelhas levarem mais tempo para lambe-los dois a três filhotes

logo após o parto, faz com que os cordeiros fiquem mais expostos ao clima (SHUBBER et al., 1979).

Dentre as principais práticas de manejo que favorecem a sobrevivência e a saúde do neonato durante o período pós-parto, o corte e a cura do umbigo se destacam, este procedimento pode ser realizado com solução de iodo 10% ou 5%. A desinfecção do umbigo é feita através de sua imersão na solução iodada por no mínimo um minuto. Este procedimento deve ser repetido ao longo dos primeiros dias de vida dos animais e é uma maneira de se prevenir infecções que podem se instalar através do coto umbilical (SIMPLICIO, 2004).

O período após o parto nos ovinos é caracterizado por interação comportamental intensa entre a ovelha e os cordeiros (DWYER, 2003; DWYER e LAWRENCE, 1998) durante os três primeiros dias (MORGAN e ARNOLD, 1974). O vínculo materno nos ovinos é mediado pelo mecanismo olfatório, no momento do parto há liberação de monoaminas, aminoácidos e ocitocina dentro do bulbo olfatório da ovelha, estimulando a atração da mãe pelo líquido amniótico (HOUSE, 2014). A ovelha depois do parto se levanta e cheira o cordeiro, após isso, começa a lambar primeiramente a região da cabeça e pescoço do neonato, depois permite que ele se levante e mame colostro (SILVA, 2012). Quando este processo falha espera-se haver rejeição da ovelha em relação ao neonato, fato comumente visto em casos de cesarianas, já que o estímulo olfatório é prejudicado quando a mãe não tem contato com líquido amniótico e as membranas fetais do recém-nascido (BOVINO et al., 2014). A sobrevivência do cordeiro não depende apenas de uma rápida ingestão de imunoglobulinas via colostro, mas também da interação entre a ovelha e o filhote logo após o parto (ROOK et al., 1990).

Ovelhas com baixo peso ao parir (escore 1-2,5/5) podem ter menor produção de colostro e seus cordeiros têm maiores chances de não conseguir ingerir ou absorver as imunoglobulinas do colostro (CHRISTLEY et al., 2003). De acordo com Corrêa et al. (1979), a nutrição inadequada da ovelha durante o último terço da gestação tem como consequências a diminuição do período gestacional, do peso e do vigor do cordeiro ao nascimento. Como consequência, haverá diminuição das reservas energéticas do neonato e sua adaptação metabólica para produzir calor em resposta ao ambiente, será diminuída. O cordeiro demora mais tempo para ficar de pé e realizar a primeira mamada. Portanto, esses cordeiros se tornam mais susceptíveis ao complexo hipotermia/inanição e à morte.

Alterações na composição e viscosidade do colostro podem refletir o status nutricional e de saúde da ovelha, além de trazer consequências para o cordeiro. Quanto mais viscoso e espesso o colostro, mais difícil será para o neonato realizar a sucção eficientemente. A viscosidade aumentada do colostro sugere atraso no início da lactogênese e baixo volume colostrado produzido. A viscosidade é relativamente maior em ovelhas que tem parto duplo em relação às que têm partos simples. Ovelhas que apresentam quadro de mamite ainda no pré-parto possuem redução na concentração de imunoglobulinas colostrais, sendo esta associada ao aumento na mortalidade dos filhotes (CHRISTLEY et al., 2003).

Quando se oferece assistência às ovelhas durante o parto e se asseguram abrigo e aleitamento aos cordeiros nos três primeiros dias de vida, as taxas de mortalidade neonatal diminuem (CORRÊA et al., 1979). A sobrevivência do cordeiro que não ingere colostro adequadamente varia de 16 horas a cinco dias, dependendo da nutrição pré-natal da mãe e da temperatura ambiente. Boas condições de parto, programas de prevenção de doenças, nutrição da ovelha durante a gestação e lactação com dietas balanceadas, seleção genética e práticas de manejo adequadas são importantes também no controle da mortalidade perinatal (ROOK et al., 1990). As fêmeas, ao darem cria, devem estar com as vacinas em dia, separadas em lotes higienizados e tranquilos e nesta fase, as fêmeas devem ser manejadas com cuidado, sem provocar estresse aos animais (GRANADOS et al., 2006).

Em humanos, enfermidades metabólicas são amplamente estudadas, principalmente as relacionadas à diabetes gestacional, devido a maior incidência desta nos tempos atuais, juntamente com fatores como obesidade, doenças cardiovasculares e resistência insulínica. Esta última tem recebido destaque, pois foi comprovado, que neonatos provenientes de partos complicados devido à obesidade materna ou diabetes gestacional possuem risco aumentado de serem obesos e resistentes à insulina ao longo de sua vida, terem problemas cardiovasculares e maior predisposição à síndrome metabólica (CATALANO e EHRENBERG, 2006; CATALANO et al., 2009). Durante a gestação de mulheres obesas ou com resistência à insulina, ocorre maior lipólise e disponibilidade de ácidos graxos não esterificados (AGNEs) para serem utilizados como substratos adipogênicos pelo feto. A maior concentração de insulina neste período é outro fator ligado ao crescimento excessivo do feto, pois contribui para o aumento da gordura fetal. A obesidade, portanto, tem importante fator hereditário, sendo transmitida ainda no

ambiente uterino (CATALANO et al., 2009) para a prole juntamente com as características diabetogênicas (CATALANO e EHRENBURG, 2006).

A resistência insulínica é definida como o estado onde concentrações normais de insulina provocam resposta menor do organismo à sua ação (KAHN, 1978). A resistência insulínica pode ser específica apenas alguns tecidos ou pode ser generalizada (BAUMAN, 2000). A resposta de cada tecido à ação da insulina é variável, pois existem diversos mecanismos e respostas biológicas a sua ação, dependendo de qual é o órgão alvo. No fígado, a insulina inibe a glicólise, a gliconeogênese e a glicogenólise; nos músculos, estimula a exteriorização dos canais GLUT e o processamento intracelular de glicose; no tecido adiposo, estimula os canais GLUT-4, a atividade da lipase (aumentando a lipólise), inibe a lipogênese e eleva os teores de glicose circulantes (BELL e BAUMAN, 1997; CUNNINGHAM e KLEIN, 2007). A deficiência secretória de insulina é determinada pela alteração da capacidade secretora do pâncreas em resposta a um fator que estimularia essa secreção, não implicando em estado alterado de resistência à insulina (DE KOSTER e OPSOMER, 2013). Assim como a obesidade, a resistência insulínica possui um componente genético importante, tendo alto risco de ser passada da mãe para o filho, tanto para humanos quanto para animais (DE KOSTER e OPSOMER, 2013).

Existem diversos métodos para se avaliar a resistência insulínica em humanos (DEFRONZO et al., 1979), o teste ouro é o clamp hiperinsulinêmico euglicêmico, porém este teste é demorado, dispendioso, requer mão de obra qualificada e aparelhos caros para sua execução (GELONEZE e TAMBASCIA, 2006; RABASA-LHORET et al., 2003).

O teste de tolerância à glicose intravenosa (TTGIV) é amplamente utilizado por ser de execução mais simples. Nele aplica-se glicose em bolus por via intravenosa e amostras de sangue são coletadas seriadamente para análise de glicose e insulina (DE KOSTER e OPSOMER, 2013). A concentração de glicose sanguínea durante a realização do TTGIV é proveniente do bolus de glicose administrado, da produção de glicose endógena pelo fígado e rins, absorção de glicose pelos intestinos, excreção renal de glicose, absorção de glicose pela glândula mamária e/ou útero gravídico quando existe e absorção de glicose pelos tecidos sensíveis (músculo esquelético e tecido adiposo) (PIRES et al., 2007). Já a concentração de insulina no sangue durante o TTGIV é resultado da secreção pancreática em resposta ao bolus de glicose e da eliminação da insulina pelo fígado.

A resistência à insulina é identificada no teste TTGIV, quando o clearance da glicose é baixo, a área sob a curva (do inglês – area under curve- AUC) de glicose é alto, o tempo para atingir a metade da concentração máxima de glicose e o tempo para atingir a concentração basal de glicose novamente após o estímulo (PIRES et al., 2007).

Atualmente testes mais rápidos como o QUICK (quantitative insulin sensitivity check indexes) e sua versão revisada, o RQUICK estão sendo mais usados, pois sua execução é mais barata e seus resultados tão confiáveis quanto os outros métodos. Consistem em cálculos matemáticos baseados na transformação logarítmica da liberação rápida de glicose e da concentração de insulina, podem utilizar ainda as concentrações de AGNEs (ácidos graxos não esterificados) e BHB (β -hidroxibutirato). Seus resultados são altamente confiáveis quando comparados aos resultados obtidos através do clamp (RABASA-LHORET et al., 2003). Quanto menores os valores encontrados nos testes QUICK e RQUICK, maior a resistência à insulina do indivíduo. Obesos e diabéticos, que naturalmente possuem resistência à insulina, possuem menores índices do que indivíduos saudáveis (HOLTENIUS e HOLTENIUS, 2007).

Muitos estudos relacionados à resistência insulínica possuem os ovinos como modelo experimental, devido a sua facilidade de manejo, docilidade e maior predisposição a doenças metabólicas principalmente gestacionais. Este fato se dá devido à alta incidência de gestações gemelares e balanço energético negativo nesta espécie. Os modelos experimentais animais apresentam semelhanças clínicas, laboratoriais e histopatológicas com o diabetes e a resistência insulínica em humanos, porém cada espécie apresenta características próprias em resposta ao quadro, por isso, têm sido amplamente utilizados por pesquisadores em todo o mundo (DA SILVA e NOGUEIRA, 2015). Dickinson et al., (1991) realizaram estudo em ovelhas e cordeiros, onde mostrou que a indução de quadro diabético com estreptozocina nas mães, através da destruição das células β pancreáticas, causou aumento do peso ao nascimento dos cordeiros e alterou a glicemia e a resposta insulínica na ovelha, o que acarretou alterações nesses parâmetros nos cordeiros recém-nascidos também. Dessa maneira, concluiu que ovinos são bons modelos experimentais, passíveis de serem utilizados em investigações sobre diabetes e resistência a insulina durante a gestação.

Em vacas e ovelhas, durante a gestação, baixas concentrações de insulina estão circulantes, diferentemente de humanos. O que leva a redução na absorção de glicose por órgãos dependentes desse hormônio, como os tecidos adiposo e muscular; há aumento da disponibilidade de glicose para a glândula mamária, (VAN KNEGSEL et al., 2007) aumento da lipólise, proteólise e da gliconeogênese (CUNNINGHAM e KLEIN, 2007). Tornando-as levemente resistentes à insulina durante este período fisiológico (BELL, 1995; PIRES et al., 2007). Nos bezerros, como a glândula mamária é inativa, o músculo estriado é o principal local de consumo da glicose (BOSSAERT et al., 2009; DUEHLMEIER et al., 2007).

Embora a glicemia seja considerada o principal substrato metabólico regulando a liberação de insulina pelo pâncreas, sabe-se que para ruminantes, este não é um fator determinante em condições normais, (BASSETT, 1975) e sim os AGNES (SASAKI e TAKAHASHI, 1980; SASAKI et al., 1984). O metabolismo da glicose dos ruminantes é caracterizado por baixas concentrações de glicose periférica (HAYIRLI, 2006) levando a uma baixa resposta de insulina (SASAKI, 2002). O metabolismo da glicose é regulado pela entrada e saída da glicose e dos precursores glicogênicos do sangue, rigorosamente controlada por hormônios. Enquanto as espécies monogástricas dependem da absorção da glicose pelo intestino, os ruminantes absorvem pequena quantidade de glicose por essa via (DE KOSTER e OPSOMER, 2013). A maior parte da glicose circulante em ruminantes adultos é originária da gliconeogênese hepática e renal, na qual diferentes substratos endógenos e exógenos são usados para este processo. Nos pré-estômagos, são formados os AGNEs através da fermentação microbiana de carboidratos provenientes da alimentação. Quantitativamente, o propionato (60-74%) é o precursor glicogênico mais importante dentre eles, seguido de lactato (16-26%), alanina (3-5%), valerato e isobutirato (5-6%), glicerol (0,5-3%) e outros aminoácidos (8-11%).

A diabetes possui relação próxima com o estresse oxidativo, conforme relatam estudos em humanos, que afirmam que o metabolismo de glicose e o aumento de sua concentração no sangue e nos tecidos são importantes causadores de estresse oxidativo celular em pacientes diabéticos, (GIUGLIANO et al., 1995; MIYATA et al., 1999; TASFAMARIAN e COHEN, 1992) devido à elevada taxa de oxidação da glicose aumentar a formação de radicais livres de forma desproporcional. A resistência à insulina também eleva a produção de EROS pelas

mitocôndrias (NICHIGAKI et al., 2010). Existem diversas hipóteses tentando explicar como o estresse oxidativo celular interfere na patogenia da diabetes, alguns autores citam que inflamações devido aos problemas circulatórios em pacientes diabéticos, como a aterosclerose, aumentariam o estresse oxidativo, pois a maior presença de células polimorfonucleares e monócitos durante o processo de fagocitose, produziram maiores quantidades de peróxido de hidrogênio (BAYNES, 1991; WEST, 2000). Outros autores sugerem que a produção de EROS devido à hiperglicemia interfere na produção de fatores de relaxamento do endotélio dos vasos sanguíneos, como o óxido nítrico, piorando os quadros de doenças vasculares em pacientes diabéticos (JOHNSTONE et al., 1993), porém mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos de ação do estresse oxidativo sobre a resistência insulínica e a diabetes.

Estresse oxidativo descreve processos deletérios celulares que ocorrem em consequência do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) e das defesas antioxidantes do organismo (HALLIWAL e GUTTERIDGE, 2001; NASCIMENTO, 2012; RIBEIRO e GONZALÉZ, 2003).

EROS é o termo que designa moléculas reativas e radicais livres derivados do metabolismo do oxigênio (FERREIRA, 2007). Os radicais livres apresentam um elétron desemparelhado em sua orbital mais externa, conferindo a eles reatividade e instabilidade, o que favorece sua interação com outras moléculas (NASCIMENTO, 2012). Eles podem ser produzidos na mitocôndria, retículo endoplasmático, lisossomos, membrana celular ou nos peroxissomos, (PARKE e PARKE, 1995), porém, a mitocôndria devido a sua alta taxa de consumo de oxigênio na geração de ATP produz mais EROS do que qualquer outra estrutura celular (DAVIS et al., 1982; WOODS et al., 1998). As EROS na tentativa de se estabilizar, ligam-se a moléculas por meio de reações de óxido-redução, o que pode levar a formação de mais radicais livres. O processo de formação de EROS é constante e faz parte do metabolismo basal celular (VISIOLI e PIETTA, 2000), contudo se o organismo possuir sistema antioxidante efetivo, as EROS não representam ameaça.

Antioxidante, pode ser definido como qualquer substância que quando presente em baixas concentrações quando comparada a do substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação deste substrato de maneira eficaz (NASCIMENTO, 2012; SIES e STAHL, 1995). Podem ser definidos como enzimáticos ou não enzimáticos; pelo seu mecanismo de ação - prevenção, interceptação ou reparação ou ainda por

sua produção – endógena ou exógena (FERREIRA, 2007). Os antioxidantes de prevenção evitam nova formação de EROS, os de interceptação reagem diretamente com as EROS, transformando-os em substâncias menos reativas; e os de reparação agem reparando os danos causados à molécula de DNA e reconstruindo membranas celulares lesadas (BIANCHI, 1999).

Os mecanismos de defesa antioxidante endógenos regulam rigorosamente o acúmulo de EROS, eles são capazes de diminuir e prevenir a oxidação das moléculas, porém pequenas variações nas concentrações de EROS são necessárias para melhorar a ação imune e inflamatória (SORDILLO e RAPHAEL, 2013). Em baixas concentrações, EROS são necessários para a regulação de processos celulares normais, resposta imune, inflamação e desempenham papel importante na regulação do tônus vascular necessário para aumentar o fluxo sanguíneo para áreas onde existam infecções (SORDILLO e RAPHAEL, 2013).

Os antioxidantes enzimáticos intracelulares, como a superóxido dismutase (SOD) e a glutathione peroxidase (GSH-Px) contribuem para a defesa oxidativa catalisando a redução de peróxido de hidrogênio e lipídeos, podendo ser consideradas marcadores de estresse oxidativo (TUZUN et al., 2002). A SOD é uma metaloenzima essencial para as hemácias, é uma das mais efetivas enzimas antioxidantes intracelulares. Ela catalisa a dismutação de O_2^- para H_2O_2 (substância menos reativa), durante a auto-oxidação da hemoglobina. Nos mamíferos existem três formas de SOD – ligada ao zinco e ao cobre (CuZnSOD), que está localizada no citoplasma; ligada ao manganês (MnSOD), localizada na mitocôndria e a SOD que se encontra no meio extracelular (EC-SOD) que é semelhante a CuZnSOD porém contém proteína. A GSH-Px é um detoxificador celular, sua ação ocorre juntamente com a da SOD, pois ela transforma H_2O_2 produzido pela SOD em água. A catalase tem função de catalisar a redução de H_2O_2 em água e oxigênio. Além deles, existem os antioxidantes não enzimáticos, como a vitamina E, β caroteno e o ácido úrico (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1989).

A capacidade antioxidante de um organismo pode ser monitorada de diferentes formas, uma delas, é através da capacidade de redução do ferro plasmático (HRFP), descrito por Benzie e Strain (1996), que demonstra a atividade relativa e a interação entre os agentes antioxidantes. Este teste possui correlação com as concentrações de albumina, ácido úrico e vitamina E circulantes. Outra forma de se mensurar o estresse oxidativo é através do teste TBARS, que

representa uma estimativa da quantidade final de produtos obtidos pela oxidação de gorduras, incluindo o malondialdeído (MDA), dessa forma, ele mostra a peroxidação de gorduras. Quando o teste é realizado com amostras de plasma, ele é considerado um bom indicador geral de estresse oxidativo (ARMSTRONG e BROWNE, 1994). Resultados aumentados no TBARS indicam existência de estresse oxidativo celular importante (HALLIWELL e CHIRICO, 1993). O status oxidante total (TAS) é um teste que realiza a mensuração do equilíbrio entre os agentes pró-oxidantes e os antioxidantes no plasma (CASTILLO et al., 2006; GHISELLI et al., 2000).

Distúrbios no equilíbrio entre a produção de EROS e as defesas antioxidantes do organismo podem resultar em danos substanciais aos tecidos, gerando peroxidação de lipídios, oxidação de proteínas e agressões a carboidratos e ao DNA celular. O excesso de EROS pode levar à perda da função normal da membrana e até à morte celular se a condição persistir. O estresse oxidativo gerado pelas grandes quantidade de EROS produzidos, pode levar à quadros de inflamação crônica, degenerações e contribuir para a patogênese de várias doenças (SORDILLO e RAPHAEL, 2013).

Os neonatos são especialmente predispostos ao estresse oxidativo celular, pois imediatamente após o nascimento, devido à rápida perfusão sanguínea para os tecidos, são expostos a grandes concentrações de oxigênio (FRANK, 1985). Além disso, possuem as defesas antioxidantes do organismo reduzidas, menores concentrações de SOD nas hemácias e de antioxidantes plasmáticos; sistema imune imaturo que facilita infecções e inflamações e elevada produção de radicais livres tóxicos (SAUGSTAD, 2003). Todas essas condições, somadas a maior atividade metabólica nesta fase, causam aumento na produção de EROS, levando ao quadro de estresse oxidativo.

A vitamina D, é uma vitamina solúvel em gordura. Para ruminantes adultos, as duas principais fontes de vitamina D são resultantes da conversão fotoquímica de 7-desidrocolesterol em vitamina D₃ (colecalfiferol) na pele ou nas plantas durante exposição à radiação ultravioleta (HIDIROGLOU et al. 1979) ou como resultado da conversão fotoquímica de ergosterol em vitamina D₂ (ergocalciferol). A vitamina D₃ e vitamina D₂ também podem ser suplementadas na dieta de ruminantes através de formas cristalinas disponíveis comercialmente. Para os fetos, a fonte de vitamina D é a materna, através do transporte pelo cordão umbilical ou pela placenta (ROSS et

al., 1979). Na espécie ovina esse transporte é efetivo, porém não se nota este tipo de comportamento para bovinos e suínos (PAULSON e DELUCA,1986).

Figura 1– Esquema ilustrativo do metabolismo da vitamina D

Fig. 1. Métabolisme de la vitamine D.
Fig. 1. Vitamine D metabolism.

Fonte – Bui e Christin-Maitre, 2011.

A vitamina D, pró-hormônio, proveniente da alimentação, chega ao intestino, e é absorvida juntamente com as moléculas de gordura e com outras vitaminas lipossolúveis. A presença da bile se faz necessária para que ocorra absorção das moléculas de vitamina D através dos quilomícrons pelo sistema linfático (BRAUM, 1986). No fígado, ocorre a hidroxilação da vitamina D, produzindo 25-(OH)D, esse metabólito inativo é o mais abundante na circulação sanguínea de humanos e animais. Ele então é transportado até os rins, onde ocorre a produção de um metabólito ativo, o hormônio (1,25-(OH)₂D) e um inativo, o [24,25-(OH)₂D]. Este hormônio é então transportado para o intestino, ossos e para o restante do organismo. Sua produção é controlada pelo paratormônio (PTH) em resposta as concentrações de cálcio e fósforo do organismo, sendo este, de vital importância no metabolismo destes componentes (DELUCA, 1990). Já a vitamina D₃ proveniente da produção fotoquímica na pele, entra no fluido extracelular e torna-se imediatamente disponível para o metabolismo (HORST e REINHARDT, 1981). O organismo pode acumular vitamina D em diversos tecidos, porém o tecido adiposo é o principal (MAWER, 1974). De acordo com Lawson e Davie (1979), todos os tecidos podem absorver e liberar vitamina D em momentos de necessidade, porém o tecido adiposo difere dos outros, pois possui um mecanismo de liberação da vitamina D para o sangue mais lento, dessa forma acumulando maiores concentrações de vitamina que está na sua forma inativa.

Em ruminantes, existe elevada taxa de degradação ruminal de vitamina D₃ quando esta é administrada por via oral, fazendo com que os teores absorvidos da vitamina administrada sejam menores do que 50% do que foi administrado. Dessa forma, essa via de administração para ruminantes não é viável (SOMMERFELDT et al., 1980). A administração por via parenteral se mostra mais eficiente, conforme mostra Hidioglou et al., (1984) em seu estudo com ovinos suplementados com vitamina D₃, onde foi possível notar que 24h após a administração, os teores circulantes de vitamina D estavam altos e permaneceram elevados por 22 dias após a aplicação. Já para bovinos, os teores se elevam sete dias após a administração parenteral de vitamina D₃.

No rúmen, o metabolismo da vitamina D pelos microrganismos ruminais pode ser considerado como processo de desintoxicação para os animais que recebem grandes quantidades de vitamina D por via oral, pois a vitamina D é quebrada em metabólitos inativos, diminuindo sua toxicidade (SOMMERFELDT et al., 1983). O

rúmen representa um importante ponto de controle do metabolismo da vitamina D para os ruminantes, pois mesmo com longos períodos de exposição à luz solar e consumo de grandes quantidades de plantas irradiadas, os animais não se intoxicam pelo contato com concentrações elevadas de vitamina D.

A vitamina D tem recebido destaque em estudos relacionados à resistência insulínica em humanos, devido a sua capacidade de aumentar a secreção de insulina, como consequência, há diminuição da glicemia e da resistência à insulina. Contudo, a vitamina D só tem efeito sobre a secreção de insulina quando os teores de cálcio circulantes estão adequados (CHIU et al., 2004). Por outro lado, baixas concentrações de vitamina D, são acompanhadas de aumento nos teores de paratormônio circulante, fato que acarreta o aumento de cálcio no interior das células, que em excesso, inibem o efeito da insulina nos seus receptores teciduais e desativa os canais GLUT-4, os principais transportadores de glicose nos tecidos muscular e adiposo (MEERZA et al., 2010).

As células β pancreáticas possuem em sua membrana, receptores de vitamina D e expressão de 1- α -hidroxilase, enzima que atua na conversão de 25(OH)D para (1,25(OH) $_2$ D $_3$). Este metabólito da vitamina D supostamente estimula a secreção de insulina, pois age aumentando os canais de cálcio citosólicos, levando mais cálcio para o interior das células β , dependentes desse aumento agudo nos teores de cálcio para secretarem insulina. Porém não se sabe se existem outros mecanismos ligados à presença de vitamina D além desses sobre as células pancreáticas que poderiam aumentar a secreção de insulina (HUANG et al., 2009). Outro efeito da (1,25(OH) $_2$ D $_3$) é ativar diretamente a transcrição do gene responsável pelos receptores de insulina, dessa forma aumentando a expressão de receptores insulínicos nas células (FLEET RAPID, 2004).

A função biológica da vitamina D na manutenção da homeostase de cálcio e fósforo e na promoção da mineralização óssea está bem estabelecida, porém existe interesse crescente em uma série de ações de vitamina D durante a gravidez, incluindo seus efeitos na implantação placentária, angiogênese, função imune, estresse oxidativo, função endotelial, resposta inflamatória e homeostasia da glicose (WEI, 2014).

A presença de resistência à insulina fisiológica em grávidas é um fato consistente, estudos recentes mostram que durante este período, a produção de vitamina D [1,25 OH $_2$ D] aumenta em mulheres saudáveis. Fato que não ocorre com

mulheres com diabetes gestacional ou diabetes melitus insulino-dependente, os níveis de vitamina D nesses casos estão muito baixos quando comparados a mulheres grávidas saudáveis (KOUPPALA, 1988). A mensuração da vitamina D através dos níveis circulantes de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], que é o melhor biomarcador do status vitamínico para humanos e animais, evidencia sua relação com o metabolismo anormal da glicose e a resistência à insulina em mulheres com diabetes gestacional. Baixos teores de 25(OH)D no primeiro trimestre da gestação são fator de risco para o desenvolvimento de diabetes gestacional e altamente associado à resistência à insulina materna (WEI, 2014). A suplementação diária com 4000 UI de vitamina D₃, à partir das 20 semanas de gestação até o parto, melhora o status materno e neonatal de vitamina D, pois tem efeitos benéficos sobre glicemia, sensibilidade à insulina, resistência à insulina e perfis metabólicos de ambos. Outro estudo mostra que mulheres suplementadas com 50.000 UI de vitamina D₃ duas vezes durante a gravidez, tiveram diminuição significativa da glicemia em jejum e da resistência à insulina após o parto (WEI, 2014). A administração de vitamina D eleva a secreção de insulina tanto em animais quanto em humanos (KUMAR et al., 1994), porém pouco se sabe sobre o efeito da suplementação com vitamina D sobre a sensibilidade à insulina de cordeiros neonatos.

Em estudos recentes, comprovou-se que a administração de vitamina D tem efeitos benéficos sobre o estresse oxidativo em humanos. Em estudo com praticantes de exercícios físicos, a vitamina D agiu diminuindo o dano celular e a deficiência de cálcio nesses indivíduos que apresentaram desafio oxidativo importante (KE, 2016). Outro estudo mostrou que o tratamento com vitamina D₃ levou a importante redução no estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise, pois a vitamina melhorou a ação das defesas antioxidantes na circulação dos indivíduos tratados (TANAKA et al., 2011). Para casos de diabetes e resistência insulínica, estudo de Gradinaru et al. (2012), mostrou que a vitamina D tem efeito inversamente proporcional aos marcadores de estresse oxidativo e disfunção endotelial em idosos com resistência insulínica. Pouco se sabe sobre o efeito da vitamina D sobre o estresse oxidativo presente em casos de resistência insulínica e diabetes em animais, mais estudos se fazem necessários dessa forma para elucidar esta questão.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Na sequência, serão descritos o material e os métodos utilizados neste estudo.

3.1 ANIMAIS E INSTALAÇÕES

O experimento foi realizado nos meses de Outubro e Novembro, durante a primavera, onde a incidência de luz solar é praticamente direta sobre a região Sudeste, com dias e noites com média de 12 horas de duração.

Foram utilizados neste estudo, 29 cordeiros mestiços, hígidos, nascidos do cruzamento entre ovelhas (Santa Inês x Dorper) e carneiros mestiços. As ovelhas, pertencentes ao rebanho da Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” (ESALQ) apresentavam escore corporal médio de 3,5 (0-5) de acordo com Russel (1984) e, durante o período experimental, ficaram alojadas no Centro de Pesquisas em Doenças Nutricionais e Metabólicas (CPDNM) da FMVZ- USP, local onde se encontravam os carneiros utilizados para a monta controlada.

Após a gestação e parto, os cordeiros e as mães permaneceram juntos em baias coletivas no CPDNM ao longo de todo o período experimental. A base da alimentação dos cordeiros foi o leite materno. Alguns animais foram suplementados com leite em pó (3x/dia) reconstituído durante a primeira semana de vida e, posteriormente, com sucedâneo comercial diluído em água (3x/dia) primeiramente, depois - 2x/dia e 1x/dia, até que os cordeiros comessem a ingerir sozinhos concentrado e volumoso em quantidades satisfatórias.

As ovelhas receberam água *ad libitum* e alimentação a base de feno de *coast cross* (com média de 88% de matéria seca (MS) e 13% de proteína bruta (PB), concentrado comercial (Socil Qualicort 18 da marca Socil®) e suplemento mineral (Ovfos), (10g/dia/animal). O alimento foi oferecido na proporção 70:30, de volumoso e concentrado, respectivamente, garantindo oferecimento mínimo da quantidade equivalente a 3% do peso vivo, em matéria seca, por ovelha.

3.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Inicialmente, 36 ovelhas foram submetidas a um protocolo de sincronização de estro e de ovulação seguido de monta natural assistida. Após 60 dias da

cobertura foi realizado exame ultrassonográfico, para confirmação da gestação e detecção do número de fetos. Das 36 fêmeas, 32 estavam gestantes. Ao redor do 90º dia da monta assistida, as ovelhas foram reavaliadas para confirmação da gestação e, então 20 ovelhas foram distribuídas em blocos de acordo com o número de fetos e o escore de condição corporal. As ovelhas foram então sorteadas para um dos dois grupos experimentais; grupo tratado com vitamina D administrada pela via intramuscular profunda (IM) (n=10) no 108º dia de gestação ou grupo controle, que recebeu apenas o veículo oleoso sem vitamina D, pela via intramuscular profunda, (n=10) no 108º dia de gestação.

O delineamento foi o de blocos casualizados, com arranjo fatorial 2x2. Após o nascimento dos cordeiros, de acordo com o grupo experimental das mães (tratadas ou controle), e com o tipo de gestação (única ou gemelar), os cordeiros foram distribuídos em quatro grupos: DD - cordeiros de ovelhas tratadas com vitamina D e que receberam uma dose de vitamina D, pela via intramuscular profunda (IM), com 24 horas de vida (n=9); grupo DC - cordeiros de ovelhas que receberam vitamina D e suplementados, IM, com veículo oleoso após 24 horas do nascimento (n=8); CD - cordeiros de ovelhas controle que receberam veículo oleoso, IM, e suplementados com vitamina D, IM, com 24 horas de vida (n=6); CC - cordeiros de ovelhas do grupo controle, e suplementados com veículo oleoso, IM, após 24 horas de vida (n=6). A Figura 1 ilustra a distribuição dos cordeiros de acordo com o grupo experimental.

Figura 2 – Esquema ilustrativo da distribuição dos cordeiros nos grupos de tratamentos

3.3 PROCEDIMENTOS

Logo após o nascimento dos cordeiros, foi realizado o exame físico e o teste de APGAR para avaliar as condições físicas dos animais de acordo com Silva (2012). Procedeu-se então a pesagem; cura do umbigo, com iodo 5%, duas vezes ao dia, até que o mesmo estivesse seco e caísse; e foi analisada a condição de escore corporal, de acordo com Osório et al. (2013). Todos os animais foram identificados com coleiras de plástico coloridas (uma cor por tratamento). Semanalmente, os animais foram pesados e seu escore de condição corporal avaliado, esse procedimento foi repetido até os 28 dias de vida dos cordeiros.

A administração de única dose de Vitamina D ou do veículo oleoso foi realizada nas ovelhas no 108º dia de gestação. Foi utilizada a dose de 70.000 UI/kg, (HIDIROGLOU et al., 1984; QUARTERMAN et al., 1964). Para tanto, foi usado produto especificamente manipulado para esse estudo por ser mais concentrado (3.000.000 UI/mL de vitamina D₃ (colecalfiferol)) que os produtos comerciais disponíveis no mercado veterinário atualmente. Este produto e o veículo oleoso, sem a presença das vitaminas (D e E), usado no grupo controle, foram gentilmente disponibilizados por indústria farmacêutica veterinária, sem fins comerciais e/ou de desenvolvimento de produto.

Os cordeiros receberam também dose única do tratamento; ou veículo oleoso (0,1 mL), ou vitamina D₃, na dose de 70.000 UI/kg, pela via intramuscular profunda (músculos semimembranoso e semitendinoso), após completarem 24 horas de vida.

Foram realizadas coletas de sangue dos animais aos dois (T0) e aos 28 dias de vida (T1), por meio de punção da veia jugular diretamente em tubos com sistema a vácuo sem anticoagulante para a obtenção do soro; com heparina para obtenção de plasma e da papa de hemácias; com fluoreto de sódio para obtenção de plasma; com EDTA para obtenção de sangue total. Para não exceder o volume de sangue máximo possível por coleta, isto é, volume que não comprometesse a higidez dos cordeiros, padronizou-se coletar de cada animal, 12 mL na primeira coleta (2 dias de vida) e 20 mL na segunda coleta (28 dias de vida), considerando o peso vivo do menor cordeiro em cada momento experimental.

Após a coleta, as amostras de plasma fluoretado e plasma de EDTA foram centrifugadas a 1900G por 5 minutos e o soro a 1900G por 10 minutos em centrífuga

da marca CELM®, modelo LS-3 plus, e realizada a pipetagem apenas do plasma e soro, descartando-se o restante da amostra. Posteriormente, foram aliquotadas em microtubos plásticos (eppendorfs®) devidamente identificados e posteriormente foram mantidos em freezer à -20°C ou à -80°C.

Foi realizada a separação do plasma de heparina das hemácias após a centrifugação a 1900G a 4°C por 10 minutos em centrífuga refrigerada da marca SORVALL®, modelo legend RT. A lavagem das hemácias foi realizada com solução tampão de fosfato de acordo com Nascimento, (2012), para que posteriormente fossem armazenadas em microtubos plásticos (eppendorfs®) e mantidas em freezer à -80°C.

Para avaliação do perfil bioquímico dos cordeiros, foram mensuradas, no soro mantido à -20°C, as concentrações de proteína total, albumina, ureia, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicérides, cálcio total e iônico; dos hormônios cortisol e insulina; as atividades de CK (creatininoquinase), AST (aspartato aminotransferase) e GGT (gamaglutamil transferase). No soro, armazenado à -80°C, por no máximo 30 dias, foi analisado o status antioxidante total (TAS). No plasma fluoretado, armazenado à -20°C, foram analisadas as concentrações de glicose, ácidos graxos não esterificados (AGNES) e de betahidroxibutirato (BHB). No plasma com EDTA, armazenado à -80°C, foram avaliadas a habilidade de redução férrica plasmática (HRFP), a concentração das vitaminas D e E, e as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, do inglês – “thiobarbituric acid reactive substances” -TBARS). Na papa de hemácias, mantida à -80°C, por no máximo 30 dias, foram analisadas as atividades da superóxido dismutase (SOD) e da glutathione peroxidase (GPX).

O teste de tolerância à glicose (TTG) foi realizado na quarta semana de vida dos cordeiros. Para realização do TTG os animais foram pesados e mantidos em jejum por período de uma hora. Foi realizada tricotomia da região cervical para a fixação de catéter na veia jugular e então foi administrada solução de glicose 50%, em bolus, por via intravenosa, na dose de 0,18 g/kg/cordeiro. As coletas de sangue foram realizadas nos tempos -15, 0, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos, de acordo com Long et al. (2015). Para cada momento foram determinadas as concentrações de glicose, insulina, AGNEs e BHB. O RQUICKI (Revised Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), e o RQUICK BHB, testes que demonstram a resistência a insulina em humanos e animais, foram obtidos a partir da fórmula adaptada e descrita por Koster e Opsomer (2013), que utiliza as

concentrações de AGNEs, insulina, BHB e glicose mensuradas nos momentos experimentais (T0, T1 e no TTG), estão demonstrados no quadro 1.

Quadro 1 – Fórmulas para cálculo do RQUICKI e RQUICKI BHB, a partir da proposta desenvolvida por Koster e Opsomer (2013).

$$\text{RQUICK} = 1 / [\log (\text{glicose}) + \log (\text{insulina}) + \log (\text{AGNE})]$$

$$\text{RQUICKI BHB} = 1 / [\log (\text{glicose}) + \log (\text{insulina}) + \log (\text{AGNE}) + \log (\text{BHB})]$$

Para a avaliação dos resultados obtidos durante a realização do TTG nos cordeiros, foi usada a área abaixo da curva (AUC), obtido através do método trapezoidal para cada variável analisada (BHB, AGNEs, insulina e glicose). Este método tem sido amplamente usado em estudos metabólicos nos últimos anos tanto para humanos quanto para animais (TAI, 1994). Para o cálculo do AUC neste estudo, foi usado o pacote STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM (SAS Inst. Inc., Cary, NC).

3.4 MÉTODOS ANALÍTICOS

As variáveis bioquímicas foram determinadas no analisador bioquímico Randox®, modelo Daytona RX, com exceção do ácido úrico que foi analisado no analisador bioquímico LABMAX 240, da marca LABTEST®.

3.4.1. Ureia

A concentração sérica de ureia foi analisada á partir da técnica descrita por Talke e Schubert (1965), utilizando-se kit comercial UR 3825 da marca Randox®.

3.4.2. Creatinina

A concentração sérica de creatinina foi determinada por método colorimétrico de acordo com descrição de Bartels e Bohmer (1972) e analisada por meio de kit comercial CR 3814 da marca Randox®.

3.4.3. Albumina

A concentração sérica de albumina realizada pelo método do verde bromocresol, descrita por Doumas et al. (1971) e foi determinada por meio do kit comercial AB 3800 da marca Randox®.

3.4.4. Proteína total

A concentração sérica de proteína total foi determinada pelo método do biureto, descrito por Weichselbaum (1946) por meio do kit comercial TP 4001 da marca Randox®.

3.4.5. Colesterol

A concentração sérica de colesterol foi determinada pelo método de hidrólise enzimática e oxidação, descrito por Abell et al. (1952), utilizando kit comercial CH 3810 da marca Randox®.

3.4.6. Triglicérides

A concentração sérica de triglicerídeos totais foi determinada pelo método colorimétrico após sua hidrólise com lipases, conforme descrito por Bucola e David (1973), através do kit comercial TR 3823 da marca Randox®.

3.4.7. GGT

A atividade enzimática da gama glutamil transferase (GGT) foi determinada de acordo método colorimétrico descrito por Szasz (1974), utilizando-se kit comercial GT 3817 da marca Randox®.

3.4.8. AST

A atividade enzimática da aspartato aminotransferase (AST) foi determinada de acordo com metodologia descrita por Wroblewski e Ladue (1956) por meio de kit comercial AS 3804 da marca Randox®.

3.4.9. CK

A atividade enzimática da creatina fosfoquinase (CK) analisada de acordo com metodologia descrita por Stein (1985), através de kit comercial CK 110 da marca Randox®.

3.4.10. Cálcio total

A concentração sérica de cálcio total foi determinada de acordo com a técnica descrita por Michaylova e Ilkova (1971), por meio de kit comercial CA 3871 da marca Randox®.

3.4.11. Cálcio iônico

A determinação do cálcio iônico foi realizada no soro, coletado em frascos com sistema à vacuo (Vacuntainer®) sem anticoagulante, apenas com indutor de coágulo. A análise do cátion foi realizada após a centrifugação da amostra, imediatamente após a abertura do frasco, utilizando-se o método de eletrodo seletivo em analisador de eletrólitos automático Cobas b 121, Roche®.

3.4.12. Ácido úrico

A concentração sérica de ácido úrico foi determinada por meio de kit comercial Acido úrico (TBHBA) FS da marca Diasys®, através da técnica do teste fotométrico enzimático usando TBHBA (ácido 2,4,6-tribromo-3-hidroxibenzóico), no analisador bioquímico LABMAX 240, da marca LABTEST®, de acordo com a técnica descrita por Fossati (1980).

3.4.13. Cortisol

A concentração sérica de cortisol foi determinada por meio de ensaio imunométrico por quimioluminescência com enzima marcada em fase sólida, através de kit comercial (IMMULITE/IMMULITE 1000 Cortisol), no aparelho Immunoassay analyzer, enzima, Immulite 1000- Siemens®, de acordo com Coetzee et al.(2007).

3.4.14. Insulina

A concentração sérica de insulina foi determinada por meio de ensaio imunométrico por quimioluminescência com enzima marcada em fase sólida, através de kit comercial (IMMULITE/IMMULITE 1000 Insulin), no aparelho Immunoassay analyzer, enzima, Immulite 1000- Siemens®.

3.4.15. Glicose

A concentração plasmática de glicose foi determinada pelo método colorimétrico livre de desproteinização, através do kit comercial (GL 3815) da marca Randox®, de acordo com a técnica descrita por Barham e Trinder (1972).

3.4.16. BHB

A concentração plasmática de betahidroxibutirato (BHB) foi determinada por método cinético enzimático através do kit comercial RB 1007 da marca Randox®, de acordo com a técnica descrita por McMurray et al (1984).

3.4.17. AGNES

A concentração plasmática de ácidos graxos não esterificados (AGNEs) foi determinada por meio de método colorimétrico através do kit comercial FA 115 da marca Randox®, de acordo com a metodologia descrita por Matsubara et al (1983).

3.4.18. VITAMINAS D e E

As concentrações plasmáticas das vitaminas D e E foram determinadas pelo método de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas tipo

triploquadrupolo (CL-MS/MS). Essas análises foram realizadas respeitando as recomendações de Midttum & Ueland (2011).

3.4.19. SOD/GPX

As atividades da superóxido dismutase (SOD) e da glutathiona peroxidase (GSH-Px) foram determinada através de kit comercial SD 125 e RS 504/505 da marca Randox®, respectivamente, a partir da papa de hemácias na diluição de 200µL, de acordo com as técnicas descritas por Wooliams et al (1983) e Paglia e Valentine (1967) respectivamente.

3.4.20. TAS

O status oxidante total (TAS) foi analisado por meio de kit comercial NX 2332 da marca Randox®, de acordo com a técnica descrita por Miller et al (1993).

3.4.21. TBARS

A concentração das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARs) foi analisada por meio de kit comercial (TBARS Assay kit) da marca Cayman®, de acordo com metodologia descrita por Yagi (1998) e a leitura da placa de ELISA com as amostras, no aparelho Elx 808 da marca Biotek®.

3.4.22. HRFP

A habilidade de redução férrica plasmática (HRFP) foi avaliada conforme metodologia descrita por Benzie e Strain, 1996 e a leitura das amostras foi realizada em cubetas de plástico no espectrofotômetro E-225-D da marca CELM®.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com o pacote STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM (SAS Inst. Inc., Cary, NC). Inicialmente os dados foram analisados em relação à presença de informações discrepantes (“outliers”) e normalidade dos resíduos (Shapiro-Wilk). Quando a premissa de normalidade não foi atendida, a

transformação logarítmica ou pela raiz quadrada foi realizada a fim de se trabalhar com dados com distribuição normal.

Os dados de bioquímica sérica, peso vivo, escore de condição corporal e ganho de peso foram analisados de acordo com o Proc Mixed para modelos mistos, tendo os dias pós-parto de coleta (2 e 28 dias para bioquímica; 0, 2, 7, 14, 28 e 30 dias para peso vivo; 7,14,21 e 28 para o escore de condição corporal e 2,7,14,21,28 e 30 para o ganho de peso) como medidas repetidas no tempo. Para as análises, dentre as 15 diferentes estruturas de covariância testadas, a que melhor se ajustou ao modelo estatístico foi escolhida baseado no menor valor do critério de informação Akaike corrigido (AICC) (WANG; GOONEWARDENE, 2004). O modelo incluiu efeitos fixos de administração na ovelha, administração no cordeiro, interação ovelha*cordeiro, bem como as respectivas interações duplas e triplas com o fator tempo. A covariável representada pelo número de produtos ao parto (formado em função de partos simples, gemelares ou triplos) também foi incluída no modelo como efeito fixo. Na presença de interação entre os demais fatores com o tempo, a decomposição dos efeitos de tratamento dentro de cada tempo foi realizada utilizando o comando Slice do SAS.

Para os dados de área sob a curva (AUC) de BHB, glicose, AGNEs, insulina, RQUICK e RQUICK BHB realizados durante o teste de tolerância a glicose, foi utilizado o mesmo modelo estatístico (plot principal), porém mais simples, uma vez que não foram analisados como medidas repetidas no tempo.

Para estudo de relação entre duas variáveis foi realizada a análise do coeficiente de correlação de Pearson. A correlação foi considerada alta quando $r > 0,6$; média quando $0,3 < r \leq 0,6$ e baixa quando $r \leq 0,3$ (LITTLE e HILLS, 1978; SAMPAIO, 1998).

Para todos os testes realizados foi adotado o nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados sob a forma de tabelas e gráficos.

4.1 Ureia

A concentração sérica média da ureia está apresentada na tabela 1. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9777$), ovelha*tempo ($P=0,1786$), cordeiro*tempo ($P=0,7184$) e nem de interação ovelha*cordeiro ($P=0,6616$) para a ureia durante o estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P=0,0001$), indicando que há diferença entre os valores médios de ureia em T0 e T1.

Tabela 1- Valores médios da atividade da ureia (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0*	9,60	12,57	11,23	10,94	11,09	0,9653	0,1369	0,8816	0,8063
T1*	3,99	4,24	3,91	4,33	4,12	0,1826	0,5012	0,2591	0,2767
MÉDIA	6,80	8,41	7,57	7,64	7,75	0,5739	0,1135	0,9459	0,6616

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: ¹ OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

² - CORDEIRO = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

³ - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

⁴ - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

⁵ - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

O gráfico 1 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 1 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de ureia (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: **T0** – cordeiros com 2 dias de vida e **T1** – cordeiros com 28 dias de vida
DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.2 Creatinina

A concentração sérica média de creatinina está apresentada na tabela 2. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6438$), cordeiro*tempo ($P=0,8384$) e ovelha*cordeiro ($P=0,4945$) para a creatinina durante o estudo, porém foi observado efeito de interação ovelha*tempo ($P= 0,0281$) e de tempo ($P= 0,0031$), o que indica que a suplementação com vitamina D na ovelha, tem efeito sobre os valores de creatinina dos cordeiros. Entretanto, quando foi feita a decomposição do efeito de ovelha em cada tempo para esta variável, não se observou diferença significativa ($P= 0,8765$).

Tabela 2- Valores médios da atividade da creatinina ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	56,60	61,39	58,48	59,51	59,00	1,7705	0,1920	0,7729	0,4467
T1	66,95	63,12	64,90	65,18	65,04	1,7278	0,2832	0,9376	0,7015
MÉDIA	61,78	62,26	61,69	62,35	62,22	1,7491	0,8765	0,8289	0,4945

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

O gráfico 2 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 2– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de creatinina ($\mu\text{mol/L}$) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.3 Albumina

A concentração sérica média de albumina está apresentada na tabela 3. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,2110$), cordeiro*tempo ($P=0,3807$), ovelha*tempo ($P=0,5603$) e ovelha*cordeiro ($P=0,7540$) para a albumina durante o estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P= 0,0001$), indicando que há diferença nos valores médios em albumina em T0 e T1 e efeito

principal de cordeiro ($P= 0,0196$) na média, indicando que a suplementação com vitamina D no cordeiro, tem interferência na albumina.

Tabela 3 - Valores médios da atividade da albumina (g/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	25,21	25,44	24,82	25,83	25,32	0,3507	0,7477	0,1637	0,1533
T1	32,12	31,59	30,78	32,94	31,86	0,5481	0,6350	0,0602	0,5784
MÉDIA	28,67	28,52	27,80	29,39	28,60	0,4494	0,8237	0,0196	0,7540

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

O gráfico 3 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 3– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de albumina (g/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.4 Proteína total

A concentração sérica média de proteína total está apresentada na tabela 4.

Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,7244$),

cordeiro*tempo ($P=0,5597$), ovelha*tempo ($P=0,8734$), ovelha*cordeiro ($P=0,2535$) e tempo ($P= 0,1108$) para a proteína total durante o estudo.

Tabela 4 - Valores médios da atividade da proteína total (g/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	54,24	52,55	52,49	54,30	53,40	1,4330	0,5640	0,5343	0,6382
T1	51,70	49,45	48,65	52,50	50,57	0,9788	0,2706	0,0620	0,1942
MÉDIA	52,97	51,00	50,57	53,40	51,90	1,2059	0,2740	0,1128	0,2535

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

O gráfico 4 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 4 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de proteína total (g/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.5 Colesterol

A concentração sérica média de colesterol está apresentada na tabela 5. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,5734$), cordeiro*tempo ($P=0,8689$), ovelha*tempo ($P=0,8916$), ovelha*cordeiro ($P=0,2572$)

para a proteína total durante o estudo, entretanto houve efeito de tempo ($P= 0,0001$), mostrando diferença nos valores médios de colesterol em T0 e T1.

Tabela 5- Valores médios da atividade de colesterol (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	2,55	2,37	2,40	2,52	2,46	0,0949	0,3804	0,5619	0,4292
T1	4,68	4,44	4,55	4,57	4,56	0,2476	0,6244	0,9615	0,3599
MÉDIA	3,61	3,41	3,48	3,54	3,50	0,1712	0,4397	0,7991	0,2572

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

O gráfico 5 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 5– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de colesterol (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: **T0** – cordeiros com 2 dias de vida e **T1**- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.6 Triglicérides

A concentração sérica média de triglicérides está apresentada na tabela 6.

Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,7148$),

cordeiro*tempo ($P=0,9433$), ovelha*tempo ($P=0,9699$), ovelha*cordeiro ($P=0,9033$) e tempo ($P=0,0530$) para triglicérides durante o estudo.

Tabela 6 - Valores médios da atividade de triglicérides (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	1,49	1,46	1,37	1,58	1,47	0,1330	0,9098	0,4319	0,8931
T1	1,18	1,14	1,07	1,26	1,16	0,0791	0,7949	0,2421	0,6393
MÉDIA	1,34	1,30	1,22	1,42	1,13	0,1060	0,8183	0,2024	0,9033

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

O gráfico 6 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 6 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de triglicérides (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.7 GGT

A atividade sérica média de GGT está apresentada na tabela 7. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9118$), cordeiro*tempo ($P=0,7331$), ovelha*tempo ($P=0,4883$), ovelha*cordeiro ($P=0,6396$)

para a GGT durante o estudo, porém, houve efeito de tempo ($P= 0,0001$), indicando diferença nos valores encontrados em T0 e em T1.

Tabela 7 - Valores médios da atividade da GGT (UI/L 30°C) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	949,07	1157,17	1018,08	1088,16	1053,12	0,1924	0,8437	0,8428	0,7532
T1	65,99	39,31	46,79	58,51	52,65	0,0582	0,1595	0,7004	0,4734
MÉDIA	507,53	598,24	532,43	537,34	564,72	0,1253	0,8296	0,9443	0,6396

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

O gráfico 7 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 7 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de GGT (UI/L 30°C) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.8 AST

A atividade sérica média de AST está apresentada na tabela 8. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9680$),

cordeiro*tempo ($P=0,9874$), ovelha*tempo ($P=0,9078$), ovelha*cordeiro ($P=0,5600$) para a AST durante o estudo, porém, houve efeito de tempo ($P= 0,0006$), indicando diferença desta variável entre T0 e T1.

Tabela 8- Valores médios da atividade da AST (UI/L 30°C) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	74,60	65,55	75,04	65,11	70,08	3,7269	0,4717	0,1880	0,7349
T1	50,70	48,70	53,89	45,51	49,70	3,7269	0,5761	0,1808	0,6182
MÉDIA	62,65	57,13	64,46	55,31	59,20	3,7269	0,3729	0,0639	0,5600

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida

O gráfico 8 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 8– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de AST (UI/L 30°C) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD-** cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.9 CK

A atividade sérica média de CK está apresentada na tabela 9. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,4907$), cordeiro*tempo ($P=0,2887$), ovelha*tempo ($P=0,3507$), ovelha*cordeiro ($P=0,1955$) e tempo ($P= 0,4841$) para a CK durante o estudo, porém houve efeito principal de ovelha ($P= 0,0299$) indicando que a suplementação com vitamina D na ovelha interferiu nos valores de CK.

Tabela 9 - Valores médios da atividade da CK (UI/L 30°C) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	110,30	85,75	112,02	84,04	98,03	17,00	0,3522	0,5472	0,1211
T1	147,48	57,71	81,90	123,28	102,59	17,07	0,0284	0,3692	0,6886
MÉDIA	128,89	71,73	96,96	103,66	96,40	17,03	0,0299	0,8327	0,1955

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 9 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 9– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de CK (UI/L 30°C) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.10 Cálcio total

A concentração sérica média de cálcio total está apresentada na tabela 10. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,4185$), cordeiro*tempo ($P=0,8902$), ovelha*tempo ($P=0,4096$), ovelha*cordeiro ($P=0,7494$) para o cálcio total durante o estudo, porém houve efeito de tempo ($P= 0,0001$), indicando diferença nos valores médios entre T0 e T1.

Tabela 10- Valores médios da atividade da cálcio total (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	2,97	3,08	3,01	3,03	3,02	0,0714	0,4833	0,8959	0,5149
T1	2,65	2,63	2,64	2,64	2,64	0,0326	0,6690	0,9650	0,5545
MÉDIA	2,81	2,85	2,83	2,84	2,84	0,0519	0,6492	0,9199	0,7494

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 10 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 10 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de cálcio total (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: **T0** – cordeiros com 2 dias de vida e **T1**- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.11 Cálcio iônico

A concentração sérica média de cálcio iônico está apresentada na tabela 11. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,5016$), cordeiro*tempo ($P=0,9067$), ovelha*tempo ($P=0,5681$), ovelha*cordeiro ($P=0,9624$) para o cálcio iônico durante o estudo, porém houve efeito de tempo ($P=0,001$), indicando diferença nos valores entre T0 e T1.

Tabela 11 - Valores médios da atividade da cálcio iônico (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	1,34	1,40	1,38	1,35	1,37	0,0432	0,4847	0,7933	0,7159
T1	1,20	1,21	1,22	1,19	1,20	0,0105	0,6488	0,1297	0,1351
MÉDIA	1,27	1,30	1,30	1,27	1,29	0,0268	0,4316	0,5326	0,9624

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 11 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 11– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de cálcio iônico (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.12 Ácido úrico

A concentração sérica média de ácido úrico está apresentada na tabela 12. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,8918$), cordeiro*tempo ($P=0,5756$), ovelha*tempo ($P=0,7595$), ovelha*cordeiro ($P=0,7227$) para o ácido úrico durante o estudo, porém houve efeito de tempo ($P= 0,0144$), indicando que houve diferença nos valores médios entre T0 e T1.

Tabela 12 - Valores médios da atividade de ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	97,73	89,40	82,60	104,53	93,56	8,0221	0,6103	0,1882	0,8583
T1	70,90	68,32	63,90	75,31	69,60	4,7292	0,7910	0,2414	0,6379
MÉDIA	84,31	78,86	73,25	89,92	80,42	6,3750	0,5676	0,0855	0,7277

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 12 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 12 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.13 Cortisol

A concentração sérica média de cortisol está apresentada na tabela 13. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6332$), cordeiro*tempo ($P=0,4512$), ovelha*tempo ($P=0,3073$), ovelha*cordeiro ($P=0,6454$) para o cortisol durante o estudo, porém houve efeito de tempo ($P= 0,0001$), indicando diferença nos valores de cortisol para T0 e T1.

Tabela 13- Valores médios da atividade de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	4,16	5,94	5,65	4,44	5,05	0,8038	0,2802	0,4610	0,6611
T1	1,03	1,13	1,06	1,09	1,08	0,0405	0,2632	0,7294	0,8598
MÉDIA	2,60	3,53	3,35	2,77	3,16	0,5335	0,2561	0,4719	0,6454

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 13 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 13 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: **T0** – cordeiros com 2 dias de vida e **T1** - cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.14 Insulina

A concentração sérica média de insulina está apresentada na tabela 14. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,5084$), cordeiro*tempo ($P=0,0641$), ovelha*tempo ($P=0,3253$), ovelha*cordeiro ($P=0,0818$) para a insulina durante o estudo, porém houve efeito de tempo ($P= 0,0001$), indicando diferença entre os valores médios em T0 e T1.

Tabela 14 - Valores médios da atividade de insulina ($\mu\text{IU/mL}$) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	39,22	41,09	53,27	27,04	40,16	12,7300	0,3605	0,0664	0,1649
T1	12,69	7,85	10,77	9,77	10,27	2,1600	0,7144	0,6142	0,3120
MÉDIA	25,96	24,47	32,02	18,41	25,40	7,4400	0,5676	0,1878	0,0818

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 14 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 14– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de insulina ($\mu\text{IU/mL}$) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: **T0** – cordeiros com 2 dias de vida e **T1**- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.15 Glicose

A concentração sérica média de glicose está apresentada na tabela 15. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6039$), cordeiro*tempo ($P=0,8820$), ovelha*tempo ($P=0,3608$), ovelha*cordeiro ($P=0,8609$) para a glicose durante o estudo, houve efeito de tempo ($P= 0,0001$), além de ter sido observado efeito principal de cordeiro ($P= 0,0248$), indicando que a suplementação com vitamina D no cordeiro teve interferência nos valores dessa variável.

Tabela 15 - Valores médios da atividade de glicose (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	7,06	7,75	7,73	7,08	7,41	0,2069	0,1043	0,1241	0,5746
T1	5,61	5,73	6,04	5,31	5,67	0,2150	0,7423	0,0925	0,7902
MÉDIA	6,33	6,75	6,88	6,20	6,61	0,2109	0,1751	0,0248	0,8609

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 15 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 15 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de glicose (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.16 BHB

A concentração sérica média de BHB está apresentada na tabela 16. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,5278$), cordeiro*tempo ($P=0,3148$), ovelha*tempo ($P=0,1734$), ovelha*cordeiro ($P=0,4262$) para o BHB durante o estudo, porém houve efeito de tempo ($P= 0,0002$), mostrando haver diferença entre os valores em T0 e T1.

Tabela 16- Valores médios da atividade de BHB (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	0,13	0,14	0,14	0,13	0,13	0,0085	0,9289	0,8830	0,8158
T1	0,20	0,27	0,26	0,21	0,24	0,0223	0,1413	0,2620	0,4518
MÉDIA	0,17	0,20	0,20	0,17	0,18	0,0154	0,1593	0,2698	0,4262

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 16 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 16– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de BHB (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.17 AGNES

A concentração sérica média de AGNEs está apresentada na tabela 17. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6861$), cordeiro*tempo ($P=0,8904$), ovelha*tempo ($P=0,1710$), ovelha*cordeiro ($P=0,4403$) e tempo ($P= 0,0650$) para o BHB durante o estudo.

Tabela 17- Valores médios da atividade de AGNEs (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	0,31	0,36	0,34	0,33	0,33	0,0233	0,3133	0,8241	0,3653
T1	0,30	0,25	0,29	0,27	0,28	0,0233	0,3620	0,6774	0,8119
MÉDIA	0,30	0,31	0,31	0,30	0,30	0,0233	0,9454	0,6533	0,4403

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 17 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 17– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de AGNEs (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: **T0** – cordeiros com 2 dias de vida e **T1**- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.18 Vitamina D

A concentração sérica média de vitamina D está apresentada na tabela 18. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,5431$) e ovelha*cordeiro ($P=0,4367$) para a vitamina D durante o estudo, porém houve efeito de cordeiro*tempo ($P=0,0001$), ovelha*tempo ($P=0,0001$) e de tempo ($P=0,0001$), indicando que houve diferença entre os valores médios desta variável encontrados em cada tempo de coleta (T0 e T1). Houve efeito principal de ovelha e de cordeiro ($P=0,0001$), isso mostra que a suplementação com vitamina D na ovelha interferiu nos valores de vitamina D nos cordeiros e a suplementação diretamente no cordeiro teve efeito sobre essa variável.

Tabela 18 - Valores médios da atividade de vitamina D (ng/mL) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	3,29	50,97	28,89	25,37	27,13	5,8900	0,0001	0,1243	0,3375
T1	44,40	56,87	22,89	78,38	50,63	5,5300	0,1367	0,0001	0,7908
MÉDIA	23,84	53,92	25,88	51,87	44,62	5,7100	0,0001	0,0164	0,4367

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 18 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 18 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de vitamina D (ng/mL) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: **T0** – cordeiros com 2 dias de vida e **T1** - cordeiros com 28 dias de vida
DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.19 Vitamina E

A concentração sérica média de vitamina E está apresentada na tabela 19. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6351$), cordeiro*tempo ($P=0,7541$), ovelha*cordeiro ($P=0,8490$) e tempo ($P=0,1699$) para a vitamina E neste estudo, porém houve efeito de ovelha*tempo ($P=0,0248$) na média ($P=0,0184$), indicando que a suplementação com vitamina D na ovelha, interfere nos valores médios de vitamina E nos cordeiros.

Tabela 19 - Valores médios da atividade de vitamina E (ng/mL) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	166,70	331,69	247,56	250,83	249,20	18,0580	0,0001	0,7393	0,5346
T1	299,06	353,52	309,55	343,02	326,29	47,8070	0,6189	0,8956	0,9273
MÉDIA	232,88	342,60	278,56	296,93	297,65	32,9320	0,0184	0,9821	0,8490

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 19 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 19– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de vitamina E (ng/mL) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.20 SOD

A atividade média da SOD está apresentada na tabela 20. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,3611$), cordeiro*tempo ($P=0,3917$), ovelha*tempo ($P=0,4695$), ovelha*cordeiro ($P= 0,8556$)

para a SOD neste estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P= 0,0001$), indicando que houve diferença nos valores médios de T0 para T1.

Tabela 20- Valores médios da atividade de SOD (U/g Hb) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	2336,85	2234,97	2336,55	2235,27	2285,91	103,6500	0,6361	0,6323	0,5753
T1	6895,57	6516,15	6591,80	6819,92	6705,86	238,0000	0,4350	0,6364	0,6325
MÉDIA	4616,21	4375,56	4464,18	4527,60	4477,23	170,8200	0,4565	0,8425	0,8556

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 20 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 20– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de SOD (U/g Hb) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: **T0** – cordeiros com 2 dias de vida e **T1**- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.21 GSH-Px

A atividade média da GSH-Px está apresentada na tabela 21. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6349$),

cordeiro*tempo ($P=0,3610$), ovelha*tempo ($P=0,5873$), ovelha*cordeiro ($P= 0,4646$) para a GPX neste estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P= 0,0007$), indicando diferença nos valores médios desta variável em T0 e T1.

Tabela 21- Valores médios da atividade de GSH-Px (U/g Hb) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEM PO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTRO LE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTRO LE (n=14)	VIT D (n=15)			OVE LHA ³	CORDEI RO ⁴	INTERA ÇÃO ⁵
T0	918506	907309	924465	901350	91290	45560	0,903	0,8016	0,8215
T1	1186901	1105324	1098280	1193946	114611	45560	0,381	0,3009	0,4709
MÉ									
DIA	1052704	1006317	1011373	1047648	102695	45560	0,486	0,5792	0,4646

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 21 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 21 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de GSH-Px (U/g Hb) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.22 TAS

O valor médio do TAS está apresentada na tabela 22. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,7400$), cordeiro*tempo ($P=0,5042$), ovelha*tempo ($P=0,6065$), ovelha*cordeiro ($P=0,5189$) para o TAS neste estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P=0,0001$), mostrando que houve diferença nos valores encontrados em T0 e T1.

Tabela 22 - Valores médios da atividade de TAS (mmol/L) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	1,08	1,07	1,07	1,07	1,07	0,0168	0,7630	0,8717	0,8386
T1	1,24	1,21	1,20	1,24	1,22	0,0168	0,2958	0,2606	0,4640
MÉDIA	1,16	1,14	1,14	1,16	1,15	0,0168	0,3537	0,3729	0,5189

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 22 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 22 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de TAS (mmol/L) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.23 TBARS

O valor médio de TBARS está apresentado na tabela 23. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6229$), cordeiro*tempo ($P=0,5623$), ovelha*tempo ($P=0,3527$), ovelha*cordeiro ($P=0,5654$) e tempo ($P=0,0587$) para o TBARS neste estudo.

Tabela 23 - Valores médios da atividade de TBARS (μM) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	18,81	18,35	18,06	19,10	18,58	1,373	0,8704	0,7094	0,4636
T1	20,75	23,94	20,69	24,00	22,35	1,373	0,2556	0,2360	0,9890
MÉDIA	19,78	21,14	19,38	21,55	20,72	1,373	0,4962	0,2735	0,5654

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 23 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 23 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de TBARS (μM) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.24 HRFP

Os valores médios para a HRFP estão apresentados na tabela 24. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,7083$), cordeiro*tempo ($P=0,3586$), ovelha*tempo ($P=0,0684$), ovelha*cordeiro ($P=0,3096$) para o HRFP neste estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P=0,0001$), indicando que os valores encontrados em T0 e T1 foram diferentes.

Tabela 24- Valores médios da atividade de HRFP ($\mu\text{mol/L}$) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	259,85	222,78	246,45	236,18	241,32	13,08	0,1685	0,6975	0,3454
T1	124,41	155,31	128,10	151,62	139,86	12,71	0,2360	0,3614	0,5968
MÉDIA	192,13	189,04	187,28	193,90	188,75	12,89	0,8698	0,7205	0,3096

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 24 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 24 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de HRFP ($\mu\text{mol/L}$) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.25 RQUICK

O RQUICK médio está apresentado na tabela 25. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,6449$), cordeiro*tempo ($P=0,0660$), ovelha*tempo ($P=0,0660$), ovelha*cordeiro ($P=0,0853$) para RQUICK neste estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P=0,0001$), indicando que houve diferença nos valores encontrados em T0 e T1.

Tabela 25 - Valores médios da atividade de RQUICK (%) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	0,36	0,33	0,32	0,37	0,35	0,0092	0,1089	0,0153	0,0949
T1	0,44	0,45	0,45	0,44	0,44	0,0090	0,3309	0,9216	0,4119
MÉDIA	0,40	0,39	0,39	0,41	0,40	0,0091	0,6327	0,0907	0,0853

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 25 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 25 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de RQUICK (%) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; DC – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; CD- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; CC – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.26 RQUICK BHB

O RQUICK BHB médio está apresentado na tabela 26. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,8605$), cordeiro*tempo ($P=0,3304$), ovelha*tempo ($P=0,0579$), ovelha*cordeiro ($P=0,8553$) para o RQUICK BHB neste estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P=0,0001$). Foi observado ainda, efeito principal de ovelha ($P=0,0243$), indicando que a suplementação com vitamina D na ovelha, afeta os resultados dessa variável nos cordeiros.

Tabela 26 - Valores médios da atividade de RQUICK BHB (%) nos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
T0	0,57	0,48	0,46	0,59	0,52	0,0221	0,0544	0,0071	0,0816
T1	2,68	1,71	2,35	2,04	2,19	0,0221	0,0371	0,4907	0,9936
MÉDIA	1,62	1,09	1,40	1,31	0,131	0,0221	0,0243	0,6928	0,8553

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

*T0 – cordeiros com 2 dias de vida e T1 – cordeiros com 28 dias de vida.

O gráfico 26 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 26 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) de RQUICK BHB (%) dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: **T0** – cordeiros com 2 dias de vida e **T1**- cordeiros com 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.27 PESO

O peso médio dos cordeiros está apresentado na tabela 27. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9452$), cordeiro*tempo ($P=0,5981$), ovelha*tempo ($P=0,3048$), ovelha*cordeiro ($P=0,2933$) para o peso neste estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P=0,0001$), indicando que a média encontrada do peso foi diferente para cada pesagem.

Tabela 27 - Valores médios de peso dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
0	3,61	3,6	3,78	3,43	3,61	0,0958	0,9787	0,0877	0,306
7	5,1	5,32	5,33	5,21	5,21	0,1369	0,4432	0,3689	0,3459
14	6,64	7,1	7,07	6,87	6,87	0,2100	0,2916	0,3455	0,2653
21	8,75	9,03	9,21	8,89	8,89	0,3422	0,6953	0,3605	0,2021
28	9,44	10,06	10,21	9,75	9,75	0,3649	0,4035	0,2225	0,1641
MÉDIA	6,71	7,02	7,12	6,61	6,89	0,2299	0,4426	0,2137	0,2933

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

Tempo 0- nascimento; tempo 7- 7 dias de vida; tempo 14- 14 dias de vida; tempo 21- 21 dias de vida; tempo 28- 28 dias de vida

O gráfico 27 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 27 – Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do peso dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: 0 – cordeiros recém nascidos; 7- 7 dias de vida; 14- 14 dias de vida; 21- 21 dias de vida; 28- 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.28 Ganho de peso

A porcentagem de ganho de peso em relação ao peso ao nascimento (%), média por período, está apresentada na tabela 28. Não foram observados efeitos de

interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,9842$), cordeiro*tempo ($P=0,9422$), ovelha*tempo ($P=0,2811$), ovelha*cordeiro ($P=0,9868$) para o ganho de peso neste estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P=0,0001$), indicando que houve diferença apenas entre os valores nos tempos de coleta.

Tabela 28- Valores médios da porcentagem de ganho de peso em relação ao peso ao nascimento dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
7	142,16	148,38	141,46	149,08	145,27	4,2493	0,4784	0,383	0,9327
14	186,32	197,39	186,77	196,94	191,86	6,4310	0,4023	0,4393	0,8661
21	247,99	250,92	243,52	255,38	249,45	10,5257	0,8909	0,5790	0,9814
28	268,82	279,9	270,17	278,55	274,36	11,7160	0,6415	0,7240	0,9777
MÉDIA	211,32	219,15	210,48	219,99	216,07	8,2305	0,6282	0,5557	0,9868

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

Tempo 7- 7 dias de vida; tempo 14- 14 dias de vida; tempo 21- 21 dias de vida; tempo 28- 28 dias de vida

O gráfico 28 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 28– Valores da média geral do ganho de peso em relação ao peso ao nascimento por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) em cada grupo experimental

Nota 7- 7 dias de vida; 14- 14 dias de vida; 21- 21 dias de vida; 28- 28 dias de vida

DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.29 Escore de condição corporal (ECC)

O escore de condição corporal (ECC) médio está apresentado na tabela 29. Não foram observados efeitos de interação entre ovelha*cordeiro*tempo ($P=0,7410$), cordeiro*tempo ($P=0,9641$), ovelha*tempo ($P=0,3943$), ovelha*cordeiro ($P=0,4611$) para o peso neste estudo, porém foi observado efeito de tempo ($P=0,0001$), indicando que houve apenas diferença de ECC nos tempos de coleta.

Tabela 29- Valores médios de ECC dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
7	2,71	2,76	2,72	2,75	2,74 ^{ab}	0,0606	0,7207	0,7952	0,8573
14	2,51	2,72	2,60	2,63	2,61 ^b	0,0606	0,0825	0,8217	0,5528
21	2,92	2,93	2,95	2,9	2,93 ^a	0,0606	0,9407	0,7135	0,2415
28	2,76	2,7	2,73	2,72	2,73 ^{ab}	0,0606	0,643	0,9571	0,8763
MÉDIA	2,72	2,78	2,75	2,75	2,75	0,0606	0,4721	0,9784	0,4611

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

Tempo 7- 7 dias de vida; tempo 14- 14 dias de vida; tempo 21- 21 dias de vida; tempo 28- 28 dias de vida

O gráfico 29 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 29– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do ECC dos cordeiros em cada grupo experimental

Nota: 7- 7 dias de vida; 14- 14 dias de vida; 21- 21 dias de vida; 28- 28 dias de vida
DD- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso no 24 horas de vida; **CD-** cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.30 Área abaixo da curva (AUC) – BHB

A área abaixo da curva (AUC) para o BHB, determinada durante o teste de tolerância a glicose (TTG), está apresentada na tabela 30. Não foram observados efeitos de interação ovelha*cordeiro ($P=0,5604$), efeito de ovelha ($P=0,0995$) e efeito de cordeiro ($P=0,7965$) para o AUC do BHB neste estudo.

Tabela 30 - Valores médios de AUC BHB dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
MÉDIA	20,97	30,32	26,34	24,94	26,37	5,3400	0,0995	0,7965	0,5604

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

Não há medidas repetidas no tempo – teste realizado apenas uma vez – cordeiros com 30 dias de vida

O gráfico 30 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 30– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do AUC BHB dos cordeiros em cada grupo experimental

Notas: **DD**- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.31 Área abaixo da curva (AUC) – GLICOSE

A área abaixo da curva (AUC) para a glicose determinada durante o teste de tolerância a glicose (TTG) está apresentada na tabela 31. Foi observada interação ovelha*cordeiro ($P=0,0104$), indicando que quando se administra vitamina D nos

cordeiros filhos de ovelhas não tratadas com vitamina D, isso aumenta a AUC de glicose em relação ao grupo de cordeiros que receberam administração de vitamina D. Entretanto, quando os cordeiros receberem vitamina D e são filhos de ovelhas que também receberam, a vitamina D neste caso diminui a AUC da glicose (Gráfico 31).

Tabela 31 - Valores médios de AUC GLICOSE dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA CONTROLE		OVELHA VITAMINA D		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CORDEIRO CONTROLE	CORDEIRO VIT D	CORDEIRO CONTROLE	CORDEIRO VIT D			OVELHA	CORDEIRO	INTERAÇÃO
	(n=6)	(n=6)	(n=8)	(n=9)					
MÉDIA	702,48b	900,63a	865,48	776,65	811,46	51,86	0,7157	0,3042	0,0104

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

INTERAÇÃO = interação entre tratamento realizado na ovelha e no cordeiro

Não há medidas repetidas no tempo – teste realizado apenas uma vez – cordeiros com 30 dias de vida

O gráfico 31 ilustra os valores das médias gerais dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 31– Valores da média geral do grupo por tratamento da área sob a curva para a glicose dos cordeiros de cada grupo experimental, evidenciando o efeito de interação dos fatores.

Notas: **ovelha C** - cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação; **ovelha D** - cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação; **cordeiro C** - cordeiros que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **cordeiro D** - cordeiros que receberam vitamina D com 24 horas de vida;

4.32 Área abaixo da curva (AUC) – AGNES

A área abaixo da curva (AUC) para os AGNEs determinada durante o teste de tolerância a glicose (TTG) está apresentada na tabela 32. Não foram observados

efeitos de interação ovelha*cordeiro ($P=0,7993$), ovelha ($P=0,1801$) e efeito de cordeiro ($P=0,9786$) para o AUC dos AGNEs neste estudo.

Tabela 32- Valores médios de AUC AGNEs dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
MÉDIA	52,34	69,43	60,72	61,05	62,31	12,1200	0,1801	0,9786	0,7993

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

Não há medidas repetidas no tempo – teste realizado apenas uma vez – cordeiros com 30 dias de vida

O gráfico 32 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 32– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do AUC AGNEs dos cordeiros em cada grupo experimental

Notas: **DD**- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.33 Área abaixo da curva (AUC) – INSULINA

A área abaixo da curva (AUC) para a insulina determinada durante o teste de tolerância a glicose (TTG) está apresentada na tabela 33. Não foram observados efeitos de interação ovelha*cordeiro ($P=0,9347$), ovelha ($P=0,8998$) e efeito de cordeiro ($P=0,1756$) para o AUC da insulina neste estudo.

Tabela 33 - Valores médios de AUC INSULINA dos cordeiros filhos de ovelhas controle e de ovelhas suplementadas com vitamina D e cordeiros controle e tratados com vitamina D – São Paulo, 2017

TEMPO	OVELHA ¹		CORDEIRO ²		MÉDIA (n=29)	EPM	PROBABILIDADE		
	CONTROLE (n=12)	VIT D (n=17)	CONTROLE (n=14)	VIT D (n=15)			OVELHA ³	CORDEIRO ⁴	INTERAÇÃO ⁵
MÉDIA	1127,36	1085,80	889,77	1323,28	1117,61	312,43	0,8998	0,1756	0,9347

Fonte: (Faria, 2017)

Notas: 1 - OVELHA = efeito no cordeiro da suplementação com vitamina D realizada na ovelha

2 - CORDEIRO = efeito da suplementação com vitamina D realizada no cordeiro

3 - OVELHA – probabilidade do efeito principal de ovelha

4 - CORDEIRO – probabilidade do efeito principal de cordeiro

5 - INTERAÇÃO – interação ovelha*cordeiro

Não há medidas repetidas no tempo – teste realizado apenas uma vez – cordeiros com 30 dias de vida

O gráfico 33 ilustra os valores das médias gerais com os respectivos erros padrão da média (EPM) dos grupos de tratamento durante os momentos de coleta.

Gráfico 33– Valores da média geral do grupo por tratamento com o respectivo erro padrão da média (EPM) do AUC INSULINA dos cordeiros em cada grupo experimental

Notas: **DD**- cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e tratados com vitamina D com 24 horas de vida; **DC** – cordeiros nascidos de ovelhas tratadas com vitamina D no 108º dia de gestação e que receberam veículo oleoso com 24 horas de vida; **CD**- cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que receberam vitamina D com 24 horas de vida; **CC** – cordeiros nascidos de ovelhas que receberam veículo oleoso no 108º dia de gestação e que também receberam veículo oleoso com 24 horas de vida.

4.34 Relação entre glicemia e cortisol

A relação entre a glicemia e o cortisol ($P=0,012$) foi positiva e de média intensidade ($r = 0,331$) e está ilustrada no Gráfico 34.

Gráfico 34– Relação entre as concentrações séricas de glicose (mmol/L) e cortisol (µg/dL) de cordeiros tratados ou não e filhos de ovelhas tratadas ou não durante a gestação com vitamina. São Paulo/2017.

4.35 Relação entre as vitamina D e E

As concentrações de vitamina D e E de todos os grupos de tratamento (DD, DC, CD e CC) apresentaram relação positiva e média ($r = 0,415$; $P = 0,002$), nos cordeiros estudados, conforme mostrado no Gráfico 35.

Gráfico 35– Relação entre a concentração de vitamina D (ng/mL) e vitamina E (ng/mL) de todos os grupos de tratamento durante o período experimental de cordeiros tratados ou não com vitamina D durante a gestação e/ou com um dia de vida. São Paulo/2017.

4.36 Relação entre HRFP e albumina

As concentrações de HRFP e albumina apresentaram relação negativa e média ($r = 0,335$; $P = 0,011$), nos cordeiros estudados, conforme mostrado no gráfico 36.

Gráfico 36– Relação entre a concentração de albumina (g/L) e HRFP ($\mu\text{mol/L}$) durante o período experimental de cordeiros tratados ou não com vitamina D durante a gestação e/ou com um dia de vida. São Paulo/2017

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, foi possível notar que altas doses de vitamina D na ovelha no início do terço final da gestação e/ou no primeiro dia de vida do cordeiro não influenciaram as concentrações séricas de ureia, creatinina, proteína total, albumina, ácido úrico, colesterol, triglicérides, cálcio total, cálcio iônico, insulina, cortisol e as atividades de AST e GGT, havendo apenas efeito da idade do cordeiro para estas variáveis, ou seja, diferença entre os valores nos tempos de coleta.

Não houve diferença nos valores médios entre os dois tempos de coleta (T0 e T1) para triglicérides, CK e proteína total. Em relação à proteína total, os dados encontrados neste estudo condizem com dados obtidos por Silva et al. (2010), que em seu trabalho com cordeiros não notaram variação significativa na concentração de proteína total ao longo dos dias após o nascimento até um mês de vida. Isso ocorre, pois a variável proteína total corresponde à soma das frações de albumina e gamaglobulina. Antes da ingestão do colostro, os teores de gamaglobulina e albumina são baixos, após a ingestão há elevação da fração gamaglobulina e a fração albumina permanece baixa. Após o período da colostragem que acontece até aproximadamente uma semana de vida, a fração albumina se eleva devido à produção desta pelo fígado e a gamaglobulina diminui, pois se inicia o catabolismo dos anticorpos obtidos pelo colostro, por isso, o teor de proteína total se mantém semelhante nos cordeiros recém-nascidos e com 30 dias de vida. Os valores encontrados de proteína total no presente estudo estão de acordo com os encontrados para esta faixa etária por Meira Jr. et al., (2009), de $58 \pm 12,7$ g/L e por Souza et al., (2014) de $64,9 \pm 2,2$ g/L.

A albumina se eleva em T1 em relação a T0, pois ao longo do primeiro mês de vida, os cordeiros começam a ingerir alimentos sólidos além do leite e consequentemente começam a ruminar, assim, há aumento dos compostos nitrogenados que quando metabolizados ocasionam elevação nos teores de albumina por meio da síntese hepática. Concordando com os resultados encontrados por Costa (2004), Feitosa (2001) e Feitosa et al. (2006). Os teores de albumina vistos nesse estudo estão de acordo com os valores encontrados para a faixa etária por Meira Jr. et al. (2009) de $24 \pm 4,5$ g/L. e por Souza et al., (2014) de $29,7 \pm 0,4$ g/L.

No momento T0, os cordeiros estavam ingerindo colostro, fato que interfere diretamente no metabolismo dos animais, elevando valores de ureia, GGT e de AST. Nessa fase, a ureia está aumentada principalmente devido ao consumo e degradação das proteínas colostrais e, em menor importância à relativa imaturidade da função renal (BLUM e HAMMON, 2000; GASPARELLI et al. 2008 e SOUZA et al. 2014). Maior atividade de GGT nessa fase está relacionada às elevadas concentrações desta enzima no colostro (BRAUN, 1983). A maior atividade de AST decorre da maior produção desta enzima pela borda em escova dos enterócitos em resposta à ingestão de colostro (TOLLERSRUD e BAUSTAD, 1970). Esses resultados estão de acordo com os resultados obtidos por Gregory (1995) em bezerros e Meira Jr. et al. (2009) e Souza et al. (2014) em cordeiros. Os valores encontrados de ureia em T0 concordam com os valores encontrados para a faixa etária por Bornéz et al. (2009) de $12 \pm 0,44$ mmol/L e por Souza et al. (2014) de $10,5 \pm 0,7$ mmol/L. Os valores de GGT e AST do presente estudo em T0, estão condizentes com valores fisiológicos de referência citados por Souza et al. (2014) de $877,0 \pm 155,3$ U/L e $63,7 \pm 3,1$ U/L respectivamente, para a faixa etária.

Em relação ao cálcio total e iônico, os maiores valores médios foram encontrados em T0. Este fato pode ser explicado pela alta concentração de cálcio presente no colostro de ovelhas quando comparado ao leite normal de acordo com Csapó et al., (1993) que cita valores de 2437 mg de cálcio no colostro imediatamente após o parto, enquanto que no leite é de 1900 a 2000 mg (RAYNAL-LJUTOVAC et al., 2008). Além disso, as maiores concentrações de cálcio circulantes logo após o nascimento dos cordeiros referem-se a maior eficiência de absorção de cálcio do colostro em decorrência da alta taxa de desenvolvimento ósseo, com maior reabsorção renal e mobilização óssea do fósforo e cálcio em animais em crescimento (SOUZA et al., 2016). Devido à próxima relação entre o cálcio e a vitamina D, foi realizada a análise deste analito neste estudo. A vitamina D, especialmente a D₃, possui função reguladora do metabolismo do cálcio, pois controla a absorção deste íon no intestino delgado juntamente com o paratormônio (PTH) e a calcitonina (BRONNER, 1987; SCHNEIDER et al., 1985) porém a suplementação com altas doses de vitamina D nos diferentes grupos de tratamento deste estudo, não alterou os teores de cálcio total e cálcio iônico circulantes nos animais estudados. Diferentemente do que cita Braithwaite (1980) que relatou que ovinos tratados com 1,25(OH)₂D₃, apresentaram aumento na taxa de absorção e de

retenção de cálcio, consequentemente interferindo na concentração de cálcio circulante. Hidiroglou e Hidiroglou, (1982) mostraram também que após suplementação em ovinos adultos com única dose de vitamina D, houve aumento nos teores de cálcio em até 48 horas após a sua administração. Essa diferença encontrada pode ser devido ao fator etário, pois como os cordeiros do presente estudo estão em fase de crescimento e com os mecanismos regulatórios do metabolismo de cálcio funcionando com uma maior demanda, o cálcio seja rapidamente utilizado e em concentrações maiores do que nos animais adultos testados nos estudos referidos, dessa forma não havendo aumento nos teores circulantes e sim maior absorção desse cálcio nos ossos em crescimento. Além disso, como se tratam de adultos, fatores como a gestação, lactação, deficiências nutricionais, minerais e vitamínicas podem interferir no metabolismo do cálcio proveniente da suplementação com vitamina D. Para o cálcio total, os valores encontrados neste estudo foram superiores aos citados para a espécie por Kaneko (2008) de 1,275-1,375 mmol/L e semelhantes aos encontrados em cordeiros com menos de um ano de vida por Souza et al. (2016) de 1,68-3,425 mmol/L.

Os valores de creatinina foram maiores em T1, pois desde o nascimento, ocorrem mudanças nas concentrações de creatinina sérica que podem ser consequentes às alterações na massa muscular dos neonatos, ou do aperfeiçoamento do *clearance* renal com aumento da taxa de filtração glomerular. Isso porque o fluxo sanguíneo renal não é alterado expressivamente após o nascimento, mas eleva-se gradativamente após a primeira semana de vida dos cordeiros, elevando a concentração de creatinina circulante (SOUZA, 2012). Os valores encontrados para a creatinina em ambos os tempos de coleta ficaram abaixo dos valores de referência de 106,08-167,96 e 75-113 $\mu\text{mol/L}$ (KANEKO, 2008) e (DUBREUIL et al., 2005), respectivamente, fato que pode ser explicado pois geralmente os valores de referência se referem a ovinos adultos. E estão em concordância com valores encontrados para a faixa etária por Souza (2012) de $55,5 \pm 3,1 \mu\text{mol/L}$.

Em relação ao colesterol, este se encontrou mais elevado em T1, concordando com dados descritos para cordeiros por Carroll e Hamilton (1973). Neste trabalho os autores relatam que logo após o nascimento, os valores de colesterol são baixos, aumentando gradativamente até os 30 dias de vida e depois diminuem novamente quando os animais são desmamados, pois os teores de

gorduras no leite de ovelha são mais altos do que dos alimentos sólidos. Os valores encontrados nos tempos de coleta desse estudo concordam com os dados obtidos por Celi et al. (2008) em cabritos, que relataram a maior concentração de colesterol nos animais com 4 a 5 semanas de vida (3,77 e 3,88 mmol/L) respectivamente. Os valores encontrados para colesterol e triglicérides concordam com os dados encontrados para a idade e para a espécie por Souza et al. (2014), de $1,32 \pm 0,20$ mmol/L para os triglicérides e de $2,21 \pm 0,12$ mmol/L para o colesterol.

Neste estudo foram encontrados valores das variáveis bioquímicas diferentes dos da literatura existente para a espécie ovina, fato que se deve a menor faixa etária dos animais estudados, já que as referências citam normalmente valores de animais adultos. Nos cordeiros em duas diferentes faixas etárias, isto é, com dois e vinte e oito dias de vida, foi possível perceber que há influência do fator etário na concentração sérica e atividade enzimática de uma grande variedade de analitos (MOHRI et al. 2007), como por exemplo ureia, creatinina, albumina, colesterol, glicose, cálcio total, cálcio iônico, ácido úrico e AST e GGT. Portanto, há necessidade de se desenvolver tabelas que contemplem intervalos de referência para variáveis bioquímicas, específicos para ovinos de diferentes faixas etárias, diferenciando neonatos de cordeiros mais velhos, pois ainda existem poucos dados disponíveis com essas informações.

Em relação aos hormônios cortisol e insulina, foi possível notar que ambos também foram influenciados apenas pela idade do cordeiro, com suas concentrações diminuindo ao longo do período de quatro semanas. Maiores teores de cortisol logo após o parto se explicam, pois este é um momento causador de estresse para o neonato, concordando com dados obtidos por Baumrucker e Blum (1994), Hadorn et al. (1997), Lee et al. (1995) e Ronge e Blum (1988) que relatam que o cortisol em bezerros tende a diminuir ao longo da primeira semana de vida e após a mamada de colostro, leite ou substituto do leite. Já em relação à insulina, as maiores concentrações em T0, são explicadas pelo fato dos neonatos apresentarem elevada hiperglicemia após a ingestão de colostro ou substitutos do leite, devido a sua constituição fornecer substrato para a gliconeogênese (HADORN et al., 1997) e produzindo então maiores concentrações de insulina para que haja o aproveitamento e metabolização da glicose circulante (BLUM e HAMMON, 2000; MEARS, 1993).

No que se refere ao metabolismo energético dos cordeiros estudados, foi possível notar que os diferentes tratamentos com vitamina D não interferiram nos valores médios de AGNEs dos cordeiros, não houve diferença nas concentrações nos dois momentos de coleta. Em casos de situações de estresse, de maior demanda energética e balanço energético negativo, os toeres de AGNEs se elevam, durante a execução deste estudo, os cordeiros não foram desafiados por nenhum destes fatores. Os valores médios encontrados para os AGNEs neste estudo, concordam com dados encontrados por Leat (1967), que diz que o fator etário de cordeiros não interfere na concentração sérica de AGNEs até que o animal complete 45 dias de vida, quando estes valores diminuem e se mantêm em concentrações semelhantes aos de ovinos adultos. Os AGNEs presentes em concentrações discretamente maiores nos cordeiros recém nascidos podem ser explicados devido à mobilização das reservas de gordura destes filhotes em resposta às exigências de adaptação à vida extrauterina, principalmente as relacionadas a manutenção da temperatura do neonato, quando a glicose somente não supre as exigências do cordeiro nesse período. Os AGNEs são então liberados na corrente sanguínea quando há mobilização de tecido adiposo em resposta as necessidades metabólicas elevadas do animal. Nos ruminantes, em situação de equilíbrio e normalidade, a concentração circulante de AGNEs no sangue é baixa, porém importante para a manutenção da homeostase dos animais (BOWDEN, 1971). Em relação ao BHB, foi possível notar o tratamento com vitamina D não influenciou as concentrações deste metabólito nos cordeiros, houve apenas diferença nas médias dentro dos tempos de coleta, sendo maiores em T1, fato que se deve, muito provavelmente, aos cordeiros já estarem se alimentando de volumoso e concentrado neste período, levando ao desenvolvimento da parede ruminal, e início da produção de ácidos graxos de cadeia curta pelo rúmen, inclusive o ácido butírico, que posteriormente é convertido em betahidroxiburirato na parede do rúmen (NASCIMENTO, 2012). Este processo se pronuncia em cordeiros de 4 a 10 semanas de vida (STANGASSINGER, 1979). Os valores encontrados neste estudo estão dentro dos valores fisiológicos de referência para a espécie ovina de acordo com Pugh (2005), $< 0,7$ mmol/L.

A glicose apresentou efeito principal de cordeiro ($P=0,0248$), mostrando que os cordeiros suplementados com vitamina D tiveram menores concentrações médias de glicose circulante do que cordeiros não suplementados. Houve ainda efeito de tempo, onde em T0 os valores encontrados foram maiores do que em T1, pois o

consumo de nutrientes via colostro interfere diretamente sobre a absorção e o metabolismo de carboidratos através do estímulo a atividade da lactase no intestino delgado dos animais aumentando a digestão e absorção de glicose e galactose e ainda fornece substrato para a gliconeogênese, determinando o aumento das concentrações de glicose em períodos de pós-alimentação nos ruminantes neonatos (GIRARD, 1986; KURZ, 1992). É sabido que a utilização da glicose diminui com o passar da idade em ruminantes de acordo com que os animais vão desenvolvendo a função do rúmen, mostrando então grande diferença do uso de glicose de um ruminante com dois dias de vida para um de um a três meses (YOUNG et al., 1970).

Em relação à vitamina D, houve efeito nos cordeiros da suplementação com vitamina D realizada nas ovelhas durante a gestação. As médias das concentrações de vitamina D plasmáticas por grupo foram maiores nos cordeiros filhos de ovelhas que haviam sido suplementadas (DD e DC). Houve ainda efeito de interação cordeiro*tempo ($P=0,0001$), mostrando que quando os cordeiros receberam suplementação com vitamina D no primeiro dia de vida, as concentrações plasmáticas de vitamina D se mantiveram elevadas até T1, justificando também o efeito de tempo ($P=0,0001$) encontrado. Concordando com De Regil et al. (2012); Harvey et al., (2014); Hollis et al. (2011) e Perez-Lopez et al. (2015) que observaram que em humanos a suplementação com diferentes concentrações de vitamina D na mãe, elevou, de maneira geral, os teores circulantes de vitamina na mãe e no feto. Em bovinos, notou-se que, as concentrações de vitamina D na vaca suplementada eram maiores do que no bezerro (GOFF et al., 1982; PAULSON e DELUCA, 1986). Diferentemente do que ocorre em ovinos, cuja concentração de vitamina D no plasma de cordeiros é maior do que a encontrada no plasma das mães suplementadas, isso se deve ao transporte de maiores concentrações de vitamina D e cálcio da mãe para o feto através da placenta e cordão umbilical, desencadeando na ovelha balanço negativo de cálcio durante a gestação, fato que faz com não haja aumento nas concentrações circulantes de vitamina D materna durante a gestação, diferentemente de humanos e bovinos (BRAITHWAITE, 1978; PAULSON et al., 1987; PAULSON e LANGMAN, 1990; ROSS et al., 1980).

Ainda em relação à vitamina D, neste estudo, foi possível notar que no grupo CC, onde as ovelhas e os cordeiros receberam apenas veículo oleoso, a concentração de vitamina D nos cordeiros em T1 foi elevada em relação a T0. Fato que pode ter ocorrido, pois, os seis cordeiros que compunham este grupo

experimental estavam alojados em diferentes baias, metade destes animais estava em baias que tinham janelas e acesso à luz solar, a outra metade estava distribuída em baias sem acesso direto ao sol. Os animais que tiveram acesso à luz solar foram os que apresentaram os maiores valores médios de vitamina D plasmática mesmo sem terem recebido suplementação vitamínica, sugerindo que houve produção de vitamina D através da pele nestes animais (HIDIROGLOU e KARPINSK, 1989). Os valores médios encontrados para a vitamina D no presente estudo, para cordeiros com acesso à luz solar foi de 32,87 ng/ml e sem acesso à luz solar foi de 3,798 ng/ml, semelhantes aos dados obtidos em estudos com ovinos, onde as concentrações de vitamina D para animais sem acesso a luz solar (confinados) foram de aproximadamente 2,5 ng/mL (DALGARNO et al., 1962) e entre 17-29 ng/mL para animais expostos à luz solar (HIDIROGLOU et al., 1979).

A vitamina E, embora não utilizada nesse estudo, apresentou efeito de interação ovelha*tempo ($P=0,0248$), o que indica que a administração de vitamina D nas ovelhas durante a gestação influenciou positivamente a concentração de vitamina E nos cordeiros logo após o nascimento. Essa concentração de vitamina E se manteve elevada até T1, justificando as maiores concentrações de vitamina E nos grupos (DD e DC). No grupo CD as concentrações de vitamina E estavam elevadas em T1, o que pode estar relacionado à suplementação parenteral de vitamina D nos cordeiros 24 horas após o nascimento. Essa observação que a administração de altas doses, via parenteral, de vitamina D aumenta a concentração plasmática de vitamina E, é reforçada com a presença da correlação entre essas duas variáveis que foi positiva e de intensidade média ($P = 0,002$ e $r = 0,415$). No grupo CC, formado por cordeiros que não receberam vitamina D, porém receberam o veículo oleoso sem adição de vitamina, conforme comprovado em análise prévia das concentrações de vitamina D e E presentes no produto, os cordeiros que estavam em baias com acesso ao sol, apresentaram concentrações médias numericamente maiores de vitamina D, e também de vitamina E que os cordeiros que estavam em baias sem acesso à luz solar. De alguma forma ainda não elucidada, a elevação nos teores de vitamina D, interferiu, aumentando os teores da vitamina E. Uma explicação para este fato, é que como ambas as vitaminas são lipossolúveis, elas possuem um sistema de absorção e transporte semelhantes, por meio da incorporação das moléculas de vitamina e/ou seus compostos nos quilomicrons para posterior transporte pela linfa (MOURÃO et al., 2005), podendo ser este o motivo que levem as vitaminas D e E a

estarem correlacionadas, porém este fato ainda não foi comprovado. Javanbakht, et al. (2011), sugeriram haver um efeito sinérgico entre a vitamina D e a E, porém faltam dados na literatura que comprovem esse sinergismo, especialmente se há e como é esse vínculo relacionando o metabolismo de ambas as vitaminas. Mais estudos se fazem necessários para que se comprove essa interferência e/ou sinergismo entre elas.

Em relação à CK, foi observado que quando a ovelha foi suplementada com vitamina D, os valores médios de CK nos cordeiros, nos dois momentos de coleta foram menores do que no grupo de cordeiros onde as ovelhas receberam veículo oleoso. Porém, não foi observada correlação entre as concentrações plasmáticas de vitamina D e a atividade sérica da CK ($P=0,518$; $r=0,093$), mas houve correlação entre os teores de vitamina E plasmáticos e a atividade sérica de CK ($P=0,012$; $R^2=0,1137$ e $r=0,337$). Essa relação reforça o achado de que a suplementação parenteral com alta dose de vitamina D no início do terço final da gestação da ovelha levou ao aumento nos teores de vitamina E nos cordeiros o que pode ajudar na explicação das menores concentrações de CK nos indivíduos com maior vitamina E plasmática. Considerando que a vitamina E atua como a primeira linha de defesa contra radicais livres lipofílicos e, portanto, protege a membrana celular diante dessas substâncias que agem diretamente nas lipoproteínas celulares e, considerando também que essa proteção é dependente da quantidade de antioxidante disponível, pode-se inferir que a vitamina E atuou evitando extravasamento da CK muscular (CÓRDOVA e NAVAS, 2000).. Apesar de não se ter identificado estresse oxidativo nos cordeiros do presente estudo, por se tratar de indivíduos jovens e em fase de crescimento, espera-se que tenham grande atividade física, e de fato o tinham, exploravam o ambiente e eram indivíduos bastante ativos. Em estudo com humanos, Córdova e Navas (2000) relataram que o exercício físico tem como consequência a produção de radicais livres pelo consumo de oxigênio pelas células musculares. A CK, no presente estudo se mostrou acima dos valores para a faixa etária encontrados por Bornéz et al., (2009) de 52.20 ± 4.50 UI/L.

O ácido úrico é um importante agente antioxidante que confere proteção contra a ação de radicais livres nas células, tendo importância significativa sobre o estresse oxidativo agudo (WARING et al., 2003). O ácido úrico mostrou ser efetivo para proteger hemácias e o DNA contra a ação de radicais livres, inibir a peroxidação de lipídeos e diminuir a oxidação da hemoglobina por nitratos (KAUR e HALLIWELL,

1990). Os maiores teores de ácido úrico neste estudo foram encontrados após o parto em T0, esta informação está de acordo com dados encontrados em neonatos humanos por Schrod et al. (1997) e Stapleton (1983), que em seus estudos mostraram concentrações de ácido úrico aumentadas nas primeiras 24hs de vida do recém nascido. Fato que pode ocorrer pela passagem do ácido úrico da mãe para o feto através da placenta, já que nesta faixa etária os valores encontrados para a mãe e para o neonato são iguais (SLEMONS e BOGERT, 1917), ou ainda, existe especulação de que o ácido úrico possa desempenhar importante função no pulmão dos neonatos durante a primeira semana de vida, impedindo a ação dos radicais livres produzidos em excesso durante o período de transição entre a vida fetal e a extrauterina. Os valores de ácido úrico diminuem até a segunda semana de vida dos neonatos e depois se estabilizam (SCHROD et al., 1997).

Potencial função, ainda bastante discutida da vitamina D, seria seu papel na sensibilidade insulínica. Essa hipótese foi levantada principalmente devido a relação entre os baixos teores plasmáticos desta vitamina, estarem presentes em indivíduos com diabetes tipo 2 (LAZEAR e KAPUSTIN, 2014; OZFIRAT e CHOWDGURY, 2010; PITAS et al., 2007). Os valores de RQUICK e RQUICK BHB, testes que estimam a sensibilidade à insulina, encontrados durante o experimento mostraram valores médios de ambos os testes maiores em T1, indicando que a idade do cordeiro interfere nesse parâmetro. Em relação ao RQUICK BHB, cordeiros filhos de ovelhas não suplementadas com vitamina D possuem aumento da sensibilidade à insulina (maiores valores de RQUICK BHB) quando comparados aos cordeiros filhos de ovelhas suplementadas.

Em relação ao teste RQUICK, houve apenas tendência de interação entre ovelha e cordeiro, ovelha e tempo e cordeiro tempo, apontando que a administração parenteral de vitamina D tanto na ovelha quanto no cordeiro interferem na sensibilidade insulínica. Dos grupos estudados, chama a atenção o grupo CD, onde a ovelha não recebeu suplementação vitamínica e o cordeiro sim. Foi o grupo que apresentou os maiores valores de RQUICK e os menores valores de insulina e glicose, sendo o grupo que apresentou maior sensibilidade insulínica dentre os estudados, seguindo a definição de resistência insulínica de Bossaert et al. (2009). Neste caso, foi possível perceber que quando avaliamos a sensibilidade à insulina por meio do teste RQUICK, a suplementação com vitamina D realizada nos cordeiros melhorou a sensibilidade à insulina desses indivíduos.

O fato de os dois testes (RQUICK e RQUICK BHB) terem mostrado resultados diferentes para os mesmos animais sob as mesmas condições faz questionar qual é mais confiável para ser realizado em ovinos jovens, considerados ainda como pré-ruminantes, pois ainda faltam dados na literatura atual sobre o assunto para que tal dúvida seja elucidada. O RQUICK por ser mais usado e mais estudado apresenta maior confiabilidade quando se trata de humanos, portanto em indivíduos monogástricos. Já na veterinária pouco se sabe sobre a confiabilidade desse teste em animais saudáveis, ainda mais quando se adiciona mais variáveis ao teste, como o BHB e os AGNEs. Mais estudos se fazem necessários para que seja avaliada a confiabilidade de cada teste para as diferentes espécies animais. Chiu et al., (2004) e Kayaniyil et al., (2010), mostram que a concentração de vitamina D (25(OH)D) apresenta correlação positiva sobre a sensibilidade a insulina em adultos humanos, pois ela aumenta o clearance de glicose e a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Os autores citam que aumento de 10-30 ng/mL na concentração de vitamina D circulante, aumentam em 60% a sensibilidade à insulina em humanos. Porém neste estudo, o teste RQUICK não apresentou efeito em animais saudáveis suplementados com vitamina D, em ambos os momentos de coleta.

Dos testes disponíveis atualmente para se testar a resistência insulínica em humanos e animais, nenhum deles, seja o teste RQUICK, RQUICK BHB, HOMA ou o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico preenche todos os critérios para que seja universalmente aceito (GELONEZE E TAMBASCIA, 2006), apesar desse último ser considerado o padrão ouro para o diagnóstico. O seu uso fica a critério de cada pesquisador, dependendo do objetivo e hipótese que se quer elucidar. Porém na medicina veterinária estes testes são muito pouco usados, devido ao seu alto custo e dificuldade de execução. No presente estudo, a escolha da execução dos testes RQUICK e RQUICK BHB se deu, pois são testes que estão em destaque na literatura sobre o tema, são de rápida execução e não necessitam de longos períodos de jejum para serem realizados, já que em T0 os cordeiros com apenas 2 dias de vida não poderiam ser mantidos por longos períodos em jejum devido ao risco de hipoglicemia. Existem diversos estudos comprovando sua eficácia em detectar resistência à insulina em bovinos (BALOGH et al, 2008; HOLTENIUS e HOLTENIUS, 2007) e humanos (KATZ et al, 2000), porém não foram evidenciados artigos em ovinos jovens.

No que se refere ao metabolismo oxidativo dos animais estudados, foram realizados testes relacionados com as atividades das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase, (GSH-Px) e a determinações de habilidade de redução do ferro plasmático (HRFP), status oxidante total (TAS) e das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), cujo principal representante é o malondialdeído (MDA). Foi possível notar que a suplementação com altas doses de vitamina D em diferentes combinações de tratamento, não mostrou efeito sobre SOD, GSH-PX, TBARS, TAS e HRFP, pois os animais, durante o período experimental, não passaram por importante desafio oxidativo que levasse a estresse oxidativo, fato que os resultados de TBARS mostrariam. Qualquer causa de estresse que estes animais tenham passado, não causou variação importante no TBARS, fato que pode ter ocorrido, pois neste caso, os cordeiros estavam bem nutridos e hígidos, levando a uma efetiva ação dos mecanismos antioxidantes dos animais estudados durante este período.

Houve diferença nos valores médios encontrados entre os tempos de coleta para SOD, GSH-Px e TAS, que foram maiores em T1. Em relação à SOD e a GSH-Px, os dados encontrados neste estudo, concordam com dados obtidos por Friel et al., (2004), Rickett et al., (1990) e Yin et al., (2013), que em seus estudos com humanos e suínos citam que os neonatos possuem reserva de agentes antioxidantes provenientes da mãe, porém a quantidade nem sempre é suficiente para protegê-los integralmente, dessa forma, os valores da SOD e GSH-PX em neonatos se elevam gradativamente a partir dos 7 dias de vida, conforme vai ocorrendo o desenvolvimento da sua própria proteção antioxidante. Davis e Auten, (2010) e Yin et al., (2013), explicam que os menores valores de SOD e GSH-Px encontrados no momento do nascimento, período caracterizado por elevada produção de EROS pelos neonatos, se dá devido ao uso da reserva materna de antioxidantes, e que este quadro de dano oxidativo estimula os sinalizadores que resultam na expressão de genes antioxidantes que produzem e liberam mais antioxidantes, dessas maneira reequilibrando o equilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes com o desenvolvimento das defesas antioxidantes do neonato.

Em relação ao HRFP, houve tendência ($P=0,0684$) de efeito de interação do tratamento realizado nas ovelhas e o tempo de coleta sobre o resultado desta variável nos cordeiros, porém na decomposição do efeito da suplementação com vitamina D na ovelha sobre os resultados de HRFP dos cordeiros estudados em

cada tempo de coleta, não foram encontradas diferenças. No presente estudo, os maiores valores médios de HRFP encontrados foram em T0 ($P= 0,0001$), concordando com dados obtidos em humanos por Friel et al. (2004), que em seu estudo, relataram que em recém nascidos, os valores de HRFP são elevados e tendem a diminuir com o passar dos dias, isso se deve ao fato de que o organismo em resposta ao estresse do nascimento, aumenta a sua resposta antioxidante. Este teste mensura a habilidade global do indivíduo a resistir ao estresse oxidativo, que tende a diminuir conforme o animal vai crescendo e se adaptando as novas condições metabólicas. Os valores médios encontrados neste estudo para o HRFP em cordeiros foram menores do que os observados em humanos, de $775 \pm 196 \mu\text{M}$ (FRIEL et al., 2004). O TBARS apesar de não diferir entre os tempos de coleta, demonstrou tendência ($P=0,0587$) para efeito de tempo, com maiores em T1. Levando-se em consideração este fato, os dados encontrados nesse trabalho discordam dos dados encontrados em humanos por Friel et al. (2004) e Wispe et al. (1985), que relatam que as TBARS de neonatos são maiores do que em outras faixas etárias, inclusive, adultos. Discordam também dos dados obtidos em suínos por Yin et al. (2013), que descrevem valores de maiores TBARS em leitões com um dia de vida, e depois estes valores vão diminuindo com o passar da idade. O fato das TBARS no presente estudo não terem se elevado em T0 e T1, já que não houve diferença entre eles, pode ser devido ao fato de que os cordeiros neste estudo não sofreram desafio metabólico importante, ou estavam com o status antioxidante adequado, pois todos os cordeiros ingeriram colostro satisfatoriamente, os que por algum motivo após a colostragem não mamaram mais na ovelha, foram devidamente suplementados com mamadeira com leite em pó/sucedâneo. Além de não terem sido expostos a nenhuma condição adversa como, frio, chuva, calor, manipulação, superlotação de baia, entre outros fatores que poderiam causar desconforto, desencadeando estresse oxidativo nesses animais.

Foi possível notar que faltam dados na literatura sobre metabolismo oxidativo em animais ruminantes e, dentre esses, nos neonatos. Mais estudos se fazem necessários sobre este tema para que haja completo entendimento das mudanças que ocorrem após o nascimento de ruminantes, até ao menos a desmama, quando são considerados ruminantes de fato.

Quando avaliamos o peso, ganho de peso e ECC dos cordeiros, foi possível notar que não houve diferença entre os tratamentos, apenas diferença entre os

momentos de coleta, fato esperado já que os animais estavam em crescimento. Para o ganho de peso, foi possível notar que a cada semana do período experimental, o ganho de peso dos animais não diferiu entre todos os tratamentos. No presente estudo, devido ao fato de as ovelhas não apresentarem ECC tão altos, variarem entre 2,5 a 3/5, não serem obesas e estarem híginas, era esperado que não houvesse variação importante sobre o peso, ganho de peso e ECC dos cordeiros.

Os AUCs da insulina, AGNEs e do BHB não sofreram influência dos tratamentos realizados neste estudo. Porém, foi possível notar que para o AUC da glicose, houve interação de efeitos da suplementação com vitamina D na ovelha e no cordeiro ($P=0,0104$), mostrando que quando cordeiros filhos de ovelhas não suplementadas com a vitamina D foram suplementados com 24 horas de vida e desafiados pelo teste de tolerância à glicose, eles se mostraram menos sensíveis à insulina do que os cordeiros não suplementados com 24 horas de vida. Apesar de o comportamento inverso ter sido observado para os cordeiros filhos de ovelhas suplementadas, esse não foi significativo ($P = 0,1958$), o que implica dizer que se a ovelha não recebeu suplementação com a referida vitamina no terço final da gestação, a suplementação no cordeiro não beneficia a sensibilidade insulínica com 30 dias de vida.

Interessante ressaltar um cordeiro, dentre os que compunham o tratamento CC, que apresentou características discrepantes do resto dos animais estudados. Tratava-se de um macho, proveniente de gestação única, produto de ovelha com escore corporal 3,5/5, ovelha de maior escore do grupo. Esta ovelha apresentava resistência insulínica, detectada no teste RQUICK realizado previamente ao parto. O peso do cordeiro ao nascimento foi de 4,610 kg, o maior peso dentre todos os animais do experimento; ovelha e cordeiro não foram expostos à luz solar; a concentração de insulina em T0 era de 300 $\mu\text{UI/mL}$, com glicemia de 6,27 mmol/L e em T1 foi respectivamente 67,1 $\mu\text{UI/mL}$ e 4,55 mmol/L; este cordeiro no teste RQUICK e RQUICK BHB apresentou valores menores do que a média do grupo CC em ambos os tempos de coleta (RQUICK T0 – 0,258%/ 0,329%; RQUICK T1 – 0,349%/ 0,432% e RQUICK BHB T0 – 0,338%/ 0,470% e RQUICK BHB T1- 0,707%/ 2,847%), caracterizando resistência insulínica, de acordo com Bossaert et al., (2009), que citam em seu trabalho com bezerros, que menores valores no teste RQUICK caracterizam menor sensibilidade a insulina. Ele apresentou durante todos

os tempos do teste de tolerância à glicose valores elevados de insulina, inclusive em jejum e pequenas variações nas concentrações de glicose mesmo após a administração de bolus de glicose. Schmitt et al. (2012), citam em estudo com ovelhas, que a alta variação individual de cada animal quando submetido ao TTG pode ser explicada por fatores epigenéticos que determinam como os tecidos vão responder a insulina enquanto os animais ainda estão no ambiente uterino. Estes fatores podem influenciar o metabolismo energético por toda sua vida, compondo então as diferenças entre os indivíduos, alterando a secreção de insulina e a responsividade do animal frente a este hormônio nos tecidos do corpo. Essa justificativa pode nos fazer entender o motivo de este animal ter apresentado uma resposta à insulina tão discrepante dos outros animais, já que é filho de uma ovelha que apresentou características de resistência insulínica, podendo esta ter sido transmitida para o cordeiro durante a gestação. Porém o caso deste animal especificamente concorda com os dados de humanos em que filhos de mães resistentes à insulina durante a gestação, obesas ou não, nascem também com essas características, além de terem maior peso ao nascimento do que crianças provenientes de mães normais, já que estas características possuem fator hereditário importante (BARBOUR et al., 2007; CATALANO et al., 2009; CATALANO e EHRENBURG, 2006). Devido ao fato de que durante a gestação de mulheres com resistência à insulina, ocorre maior lipólise e disponibilidade de ácidos graxos não esterificados (AGNEs) para serem utilizados como substratos adipogênicos pelo feto. A maior concentração de insulina neste período é outro fator ligado ao crescimento excessivo do feto, pois contribui para o aumento da gordura fetal (CATALANO e EHRENBURG, 2006).

Mais estudos em animais precisam ser realizados para elucidar a resistência à insulina em neonatos e como esta particularidade pode interferir no seu desenvolvimento, ganho de peso, e em suas futuras gestações.

6 CONCLUSÕES

O uso parenteral de 70.000 UI vitamina D ou volume equivalente de veículo oleoso na ovelha no início do terço final da gestação e/ou no primeiro dia de vida do cordeiro,

- em relação ao perfil bioquímico, diminuiu a concentração circulante de glicose e de CK e elevou a concentração de albumina dos cordeiros
- não teve interferência no metabolismo oxidativo dos cordeiros
- não influenciou no ganho de peso semanal nem no escore de condição corporal dos cordeiros nas primeiras quatro semanas de vida.
- aumentou as concentrações plasmáticas da 25 hidroxivitamina D3 circulantes
- quando desafiados pelo teste de tolerância à glicose, a suplementação de cordeiros com a vitamina D, sem haver suplementação prévia da ovelha na gestação, reduziu a sensibilidade insulínica destes indivíduos.

Conclui-se que quando se utiliza a dose de 70.000 UI/kg de vitamina D pela via parenteral em ovelhas saudáveis, recomenda-se que também haja a suplementação com vitamina D no cordeiro. Porém, se a ovelha não foi suplementada durante o período gestacional, a suplementação no cordeiro não é indicada como forma de melhorar a sensibilidade à insulina dos animais. O RQUICK não se mostrou adequado para apontar sensibilidade insulínica em cordeiros hígidios nas situações deste estudo. Dentre os testes escolhidos para este estudo, o TTGIV se mostrou melhor indicador de sensibilidade insulínica quando comparado aos outros testes.

REFERÊNCIAS

ABELL, L.L.; LEVY, B.B.; BRODIE, B.B.; KENDALL, F.E. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. **J Biol Chem.** v.195(1) mar, p.357-66, 1952.

APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr Res Anesth Analg**, p.260-267, 1953.

ARMSTRONG, D. e BROWNE, R. The analysis of free radicals, lipid peroxides, antioxidant enzymes and compounds related to oxidative stress as applied to the clinical chemistry laboratory. **Adv. Exp. Med. Biol.** v.366, p.43–58, 1994.

ÁVILA, L.G. **Avaliação clínico-laboratorial de cordeiros nascidos a termo e prematuros.** 2013, 101 f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araçatuba, 2013.

BALOGH, O.; SZEPE, O.; KOVACS, K.; M. KULCSAR, M.; REICZIGEL, J.; ALCAZAR, J.A.; KERESZTES, M.; FEBEL, H.; , J. BARTYIK, J.; FEKETE, S.G.; L. FESUS, L.; HUSZENICZA, G. Interrelationships of growth hormone *AluI* polymorphism, insulin resistance, milk production and reproductive performance in Holstein-Friesian cows. **Veterinarni Medicina**, v.53(11), p.604–616, 2008.

BARBOUR, L.A.; McCURDY, C.E.; HERNANDEZ, T.L.; KIRWAN, J.P.; CATALANO, P.M.; FRIEDMAN, J.E. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. **Diabetes Care.** v.30(2), p.112-119, 2007.

BARHAM, D.; TRINDER, P. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. **Analyst.** v.97. p.142-145, 1972.

BARTELS, H.; BOHMER, M. Serum creatinine determination without protein precipitation. **Clin chim acta.** v.37, p.193, 1972.

BASSETT, J. M. Endocrine factors in the control of nutrient utilization: ruminants. **Proc. Soc.** v.37, p.273-280, 1978.

BATCHELDER, C.A.; MABERTOLINI, M.; MASON, J.B.; MOYER, A.L.; HOFFERT, K.A.; PETKOV, S.G.; FAMULA, T.R.; ANGELOS, J.; GEORGE, L.W.; ANDERSON, G.B. Perinatal Physiology in Cloned and Normal Calves: Physical and Clinical Characteristics. **Cloning and stem cells**, v.9, n.1, 2007.

BAUMAN, D.E. Regulation of nutrient partitioning during lactation: homeostasis and homeorhesis revisited. **Ruminant Physiology**, p.311–328, 2000.

BAUMRUCKER, C.R., BLUM, J.W. Secretion of insulin-like growth factors in milk and their role in the neonate. **Livest. Prod. Sci.** v.35, p.49–74, 1993.

BAYNES, J.W. Role of oxidation stress in development of complications in diabetes. **Diabetes.** v.40, p. 405-412, 1991.

BELL, A. W. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. **J. Anim. Sci.** v.73, p.2804–2819, 1995.

BELL, A. W. e BAUMAN, D.E.. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. **J. Mammary Gland Biol. Neoplasia**. v. 2, p.265–278, 1997.

BENZIE, I. F.; STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The frap assay. **Analytical Biochemistry**, v.239, n.1, p.70–76, 1996.

BERGMAN, R.N.; IDER, Y.Z.; BOWDEN, C.R., et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity. **Am J Physiol**. v.236(6), p.667–677, 1979.

BLUM, J.W.; HAMMON, H. Colostrum effects on the gastrointestinal tract, and on nutritional, endocrine and metabolic parameters in neonatal calves. **Livestock Production Science**, v.66, p.151–159, 2000.

BÓRNEZ, R.; LINARES, M.B.; VERGARA, H. Haematological, hormonal and biochemical blood parameters in lamb: Effect of age and blood sampling time. **Livestock Science** v.121, p. 200–206, 2009.

BORN E. **Untersuchungen über den Einfluss der Schnittentbindung auf die Vitalität neugeborener Kälber**. 1981. 47f. Tese (Doutorado) - Tierärztliche Hochschule, Hannover, Germany, 1981.

BOSSAERT, P.; LEROY, J.L.M.R.; DE CAMPENEERE, S.; DE VliegHER, S.; OPSOMER, G. Differences in the glucose-induced insulin response and the peripheral insulin responsiveness between neonatal calves of the Belgian Blue, Holstein-Friesian, and East Flemish breeds. **J. Dairy Sci**. v.92, p.4404–4411, 2009.

BOVINO, F.; DE CAMARGO, D.G.; DE ARAÚJO, M.A.; COSTA, F. de P.; DOS SANTOS, P.S.P.; MENDES, L.C.N.; PEIRÓ, J.R.; FEITOSA, F.L.P. Avaliação da vitalidade de cordeiros nascidos de partos eutócicos e cesarianas. **Pesq. Vet. Bras**. v.34(1), p.11-16, 2014.

BOWDEN, D.M. Non esterified fatty acids and ketone bodies in blood as indicators of nutritional status in ruminants: a review. **Can J. Anim. Sci**. v. 51, p. 1-13, 1971.

BRAITHWAITE, G. D. The effect of dose rate of 1- α -hydroxycholecalciferol on calcium and phosphorus metabolism in sheep. **British Journal Nutrition**, v.44, p.183-191, 1980.

BRAUN, J.P.; BERNARD, P.; BURGAT, V.; RICO, A.G. Gamma glutamyl transferase in domestic animals. **Veterinary Research Communications**. v.6(2), p.77-90, 1983.

BRAUN, F. The effect of bile on intestinal absorption of calcium and vitamin D. **Wiener Klinische Wochenschrift**. v.98 (166), p.23, 1986.

BRONNER, F. Intestinal calcium absorption: mechanisms and applications. **Journal of Nutrition**, v.117, p.1347–1352, 1987.

BUSCHMANN, H. et al. Anatomy and physiology of the newborn. In: WALZER, K.; BOSTEDT, H. (Eds.). **Neonatal diseases of the animals**. Agricole, 1993. p.1-44.

BUCOLA G, DAVID H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. **Clin Chem**. v.19, p.476-82, 1973.

BUI, T.; CHRISTIN-MAITRE, S. Vitamin D and pregnancy. **Annales d'Endocrinologie**. v.72, p.23-28, 2011.

BULNES, A.G.; MAINAR, R.C.; BOTEY, C.G. Niveles de imunoglobulinas séricas em ruminantes neonatos. **Veterinaria en Práxis**, v.8, n.1, p.3-12. 1993.

CASTILLO, C.; J. HERNÁNDEZ, J.; VALVERDE, I.; PEREIRA, V.; SOTILLO, J.; LÓPEZ ALONSO, M.; BENEDITO, J.L. Plasma malonaldehyde (MDA) and total antioxidant status (TAS) during lactation in dairy cows. **Research in Veterinary Science**. v.80, p.133–139, 2006.

CATALANO, P.M.; EHRENBERG, H.M. The short and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. **Bjog**. v.113, p.1126–1133, 2006.

CATALANO, P.M.; PRESLEY, L.; HAUGUEL-DE MOUZON, J.M.S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. **Diabetes care**, v.32, n.6, 2009.

COETZEE, J.F.; GEHRING, R.; BETTENHAUSEN, A.C.; LUBBERS, B.V.; TOERBER, S.E.; THOMSON, D.U.; KUKANICH, B.; APLEY, M.D. Attenuation of acute plasma cortisol response in calves following intravenous sodium salicylate administration prior to castration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.30 (4), p.305-313, 2007.

COLAÇO, A.A. **Contribuição para o estudo das imunoglobulinas em bovinos: quantificação dos isotipos e suas relações com o complexo maior de histocompatibilidade**. 1990.145f. Tese (Doutorado) Vila Real, Universidade de Trás dos Montes e Alto Douro.

CÓRDOVA, A.; NAVAS, F.J. Os radicais livres e o dano muscular produzido pelo exercício: papel dos antioxidantes. **Rev Bras Med Esporte** v.6, n.5, 2000.

CORREA, F.R.; SELAIVE, A.; BARROS, S.S. *Mortalidade perinatal em ovinos no Rio Grande do Sul*. IN: **Jornada Técnica de Produção Ovina no Rio Grande do Sul, I. Anais**. Bagé- RS. 10 a 12 de julho. 1979.

COSTA, J. N.; PEIXOTO, A. P. C.; KOHAYAGAWA, A.; FERREIRA, A. F. M. S. C.; CASSETARI, M. L.; CROCCI, A. J. Influência do desenvolvimento etário e da suplementação com vitamina E (acetato de dl alfatocoferol) no metabolismo oxidativo dos neutrófilos de bovinos da raça holandesa (*Bos taurus*). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 41, n. 5, p. 293-298, 2004.

CHIU, K.C.; CHU, A.; GO, V.L.W.; SAAD, M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. **Am J Clin Nutr**. v.79, p.820–825, 2004.

CHRISTLEY, R. M.; MORGAN, K.L.; PARKIN, T.D.H., et al. Factors related to the risk of neonatal mortality, birth-weight and serum immunoglobulin concentration in lambs in the UK. **Prev. Vet. Med.**, v.57, n.4, p.209-226, 2003.

CUNNINGHAM, J. G. e B. G. KLEIN. Endocrine glands and their function. P. 428–464 in **Textbook of Veterinary Physiology**. 4.ed. Saunders/Elsevier, St. Louis, MO, 2007.

DALGARNO, A.C.; HILL, R.; Mc-DONALD, I. Vitamin D in the blood of sheep. **Br. J. Nutr**. v.16, p.91-97, 1962.

DANIELE, C.; MACHADO NETO, R.; BARACAT, R. S.; BESSI, R. Efeito de diferentes manejos de fornecimento prolongado de colostro sobre os níveis de proteína e albumina séricas e desempenho de bezerras recém-nascidas. **Scientia Agricola**, v. 51, n. 2, p. 381-388, 1994.

DA SILVA, V.D.; NOGUEIRA, R. M.B. Diabetes mellitus experimental induzido com aloxana em ratos Wistar. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** v.36(1), p.9-15, 2015.

DAVEY, M.G. et al. Postnatal development of respiratory function in lambs studied serially between birth and 8 weeks. **Resp Physiol**, v.113, p.83-93, 1998.

DAVIS, K.J.A.; QUINTANILHA, A.; BROOKS, G.A.; PARKER, L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. **Biochem and Biophys Res Com.** v.107, n.4, p.1198-1205, 1982.

DAVIS, J.M.; AUTEN, R.L. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v.15, p.191-195, 2010.

DICKINSON, J.E.; MEYER, B.A.; CHMIELOWIEC, S.; PALMER, S.M. streptozocin-induced diabetes mellitus in the pregnant ewe. **Am J Obstet Gynecol.** v.165(6 Pt 1), p.1673-1677, 1991.

DEFRONZO, R.A.; TOBIN, J.D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique—method for quantifying insulin-secretion and resistance. **Am J Phys.** v.237(3), p.214–223, 1979.

DELUCA, H.F. Vitamin D: not just for bones. In: Proc. Nat'l. Feed Ingrid. Assoc. Nutr. Inst.; Developments in vitamin nutrition and health applications. Kansas City, Missouri. **National Feed Ingredients Association (NFIA)**, Des Moines, Iowa, 1990.

DE KOSTER, J.D.; OPSOMER, G. Insulin resistance in dairy cows. **Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice.** v. 29, p.299–322, 2013.

DE REGIL, L.M.; PALACIOS, C.; ANSARY, A.; KULIER, R.; PENA-ROSAS, J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev** 2012; 2:CD008873.

DOUMAS, B.T.; WATSON, W.A.; BIGGS, H.G. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. **Clin. Chim. Acta.** v.31, p.87, 1971.

DUBREUIL, P.; ARSENAULT J.; BÉLANGER D. Biochemical reference ranges for groups of ewes of different ages. **Vet. Rec.** v.156(20), p.636-638, 2005.

DUEHLMEIER, R.; SAMMET, K.; WIDDEL, A.; VON ENGELHARDT, W.; WERNERY, U.; KINNE, J. e SALLMANN, H.P. Distribution patterns of the glucose transporters GLUT4 and GLUT1 in skeletal muscles of rats (*Rattus norvegicus*), pigs (*Sus scrofa*), cows (*Bos taurus*), adult goats, goat kids (*Capra hircus*), and camels (*Camelus dromedarius*). **Comp. Biochem. Physiol.** v.146, p.274–282, 2007.

DUEHLMEIER, R.; FLUEGGE, L.; SCHWERT, B.; GANTER, M. Insulin sensitivity during late gestation in ewes affected by pregnancy toxemia and in ewes with high and low susceptibility to this disorder. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.27, p.359-366, 2013.

DWYER, C. M. Behavioural development in the neonatal lamb: effect of maternal and birth-related factors. **Theriogenology**, v. 59, p. 1027–1050, 2003.

DWYER, C.M.; LAWRENCE, A.B. A review of the behavioural and physiological adaptations of hill and lowland breeds of sheep that favour lamb survival. **Applied Animal Behaviour Science**, v.92, p.235-260, 2005.

DWYER, C. M.; MORGAN, C. A. Maintenance of body temperature in the neonatal lamb: Effects of breed, birth weight, and litter size **J. Anim. Sci.**, v. 84, p. 1093-1101, 2006.

DWYER, C. M.; LAWRENCE, A. B. Frequency and cost of human intervention at lambing: An interbreed comparison. **Vet. Rec.**, v. 157, p. 101–104, 2005.

DWYER, C.M. Genetic and physiological determinants of maternal behavior and lamb survival: Implications for lowinput sheep management. **J Anim Sci**, v.86, p.E246-E258, 2008.

FERNANDEZ, A.S.; PADOLA, N.L.; ESTEIN, S., et al. Niveles de IgG postcalostrual em terneros de diferentes razas. **Rev. Med. Vet.**, v.76, n.2, p.78-82, 1995.

FEITOSA, F. L. F.; BIRGEL, E. H.; MIRANDOLA, R. M. S.; PERRI, S. H. V. Proteinograma sérico de bezerros holandeses do nascimento até um ano de vida. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 8, n. 2, p. 105-108, 2001.

FEITOSA, F.L.F.; MENDES, L.C.N.; PEIRÓ, J.R.; CIARLINI, P.C.; MARQUES, F.J.; TAKADA, L.; et al. Comparação do proteinograma e da atividade da gamaglutamiltransferase no soro sangüíneo de bezerros e de cabritos após ingestão de colostro. **Ars Veterinaria**. v.22(1), p.16-21, 2006.

FERREIRA, F. Stress oxidativo e dano oxidativo muscular esquelético: Influência do exercício agudo inabitual e do treino físico. **Rev Port Cien Desp**. v.7(2), p.257-275, 2007.

FOSSATI, P.; PRGNCIPE, L.; BERTI, G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. **Clin Chem**. v.26. p. 227-231, 1980.

FOGARTY, N.M.; HOPKINS, D.L.; VAN DE VEN, R. Lamb production from diverse genotypes. 1. Lamb growth and survival and ewe performance. **Animal science**. V.70(1), P.135-145, 2000.

FOWDEN, A. L.; LI, J.; FORHEAD, A. J. Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 57, p. 113–122, 1998.

FLEET RAPID, J.C. Membrane-initiated actions of 1,25dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean?. **J Nutr**. v.12, p.3215–3218, 2004.

FRANK, L. Effects of oxygen on the newborn. **Fed Proc**. v.44, p. 2328–2334, 1985.

FRIEL, J.K.; FRIESEN, R.W.; HARDING, S.V.; ROBERTS, L.J. Evidence of Oxidative Stress in Full-Term Healthy Infants. **Pediatric Research** . v.56, p.878–882, 2004.

GARRY, F.B.; ADAMS, R.; CATELL, M.B., et al. Comparison of passive immunoglobulin transfer to dairy calves fed colostrums or commercially available colostrum-supplement products. **J. Am. Med. Assoc**. v.208, n.1, p.107-110, 1996.

GASPARELLI, E.F.; CAMARGO, D.G.; YANAKA, R.; FÉRES, F.C.; VIEIRA, R.F.C.; PERRI, S.H.V., et al. Influência do tipo de parto nos valores das enzimas hepáticas e de uréia e creatinina de bezerros Nelore oriundos de fertilização *in vitro* (FIV) e *in vivo* (FV) ao nascimento e às 24 horas de vida. **Veterinária e Zootecnia**. v.15(2), p.360-389, 2008.

GASPARELLI, E.R.F.; CAMARGO, D.G.; YANAK, R.; MENDES, L.C.N.; PEIRÓ, J.R.; BOVINO, F.; PERRI, S.H.V.; FEITOSA, F.L.F. Avaliação física e dos níveis séricos de cortisol de bezerros neonatos da raça Nelore, nascidos de partos normais e auxiliados. **Pesq Vet Bras**, v.29, p.823-828, 2009.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.50, n.2, Abril, 2006.

GEORGE, P.S.; PEARSON, E.R.; WITHAM, M.D. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. **Diabetic Medicine**, v.29, p.142-140, 2012.

GIRARD, J. Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. **Biol Neonate**. v. 50, p. 237–258, 1986.

GILBERT, R.P.; GASKINS, C.T.; HILLERS, J.K.; PARKER, C.F.; MCGUIRE, C.T. Genetic and environmental factors affecting immunoglobulin G1 concentrations in ewe colostrum and lamb serum. **J. Anim. Sci.**, v.66, n.4, p.855-863, 1988.

GIUGLIANO, D.; CERIELLO, A.; PAOLISSO, G. Diabetes Mellitus, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Which Role for Oxidative Stress?. **Metabolism**, v.44, n. 3, p.363-368, 1995.

GOFF, J.P.; HORST, R.L.; LITTLEDIKE, E.T. Effect of the maternal vitamin D status at parturition on the vitamin D status of the neonatal calf. **J. Nutr.** v.112, p.1387-1393, 1982.

GRADINARU, D.; BORSA, C.; IONESCU, C.; MARGINA, D.; PRADA, G.I.; JANSEN, E. Vitamin D status and oxidative stress markers in the elderly with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. **Aging Clin Exp Res**. v.24, n.6, p.595-602, 2012.

GRANADOS, L.B.C.; DIAS, A.J.B.; SALES, M.P. **Aspectos gerais da reprodução de caprinos e ovinos elaboradores**. Rio de Janeiro: Campos dos Goytacazes, 2006.

GREGORY, L. **Valores padrões de referência de parâmetros bioquímicos séricos utilizados na avaliação das funções hepática e renal de bovinos da raça Jersey, criados no Estado de São Paulo. Influência de fatores etários, sexuais e da Infecção pelo Vírus da Leucose dos Bovinos**. 1995, 161 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.

GRUNDY, S.A. Clinically relevant physiology of the neonate. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.36, p.443-459, 2006.

GUEDES, L.F.; ANDRÉ JÚNIOR, J.; ALVES, L.R.N.; ANDRADE, P.A.D.; VITOR, C.G.; BORGES, A.L.C.C.; BORGES, I. Metabolismo de cálcio e fósforo em ovinos. **Nucleus Animalium**. v. 8, n.2, p.13-28, 2016.

HADORN, U.; HAMMON, H.; BRUCKMAIER, R.; BLUM, J.W. Delaying colostrum intake by one day has important effects on metabolic traits and on gastrointestinal and metabolic hormones in neonatal calves. **J. Nutr.** v.127, p. 2011–2023, 1997.

HALLIWELL, B. e CHIRICO, B. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. **Am. J. Clin. Nutr.** v.57, p.715–725, 1993.

HALLIWELL, B. GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in biology and medicine**. 3 ed. New York; Oxford University Press, p.936, 2001.

HARVEY, N.C.; HOLROYD, C.; NTANI, G.; JAVAID, K.; COOPER, P.; MOON, R.; Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. **Health Technol Assess.** v.18, p. 1–190, 2014.

HAYIRLI A. The role of exogenous insulin in the complex of hepatic lipidosis and ketosis associated with insulin resistance phenomenon in postpartum dairy cattle. **Vet Res Commun.** v.30(7), p.749–774, 2006.

HIDIROGLOU, M.; PROULX, J.G.; ROUBOS, D. 25-hydroxyvitamin D in plasma of cattle. **J. Dairy Sci.** v.62, p.1076-1080, 1979.

HIDIROGLOU, M.; WILLIAMS, C.J.; IVAN, M. Pharmacokinetics and amounts of 25 hydroxycholecalciferol in sheep affected by osteodystrophy. **J. Dairy Sci.** v.62, p.567-571, 1979.

HIDIROGLOU, M. e HIDIROGLOU, M.A. Kinetics of intravenously administered calcium-47 in sheep. **Can J Anim Sci.** v.62, p.229-237, 1982.

HIDIROGLOU, M.; SHORROCK, C.; WILLIAMS, C. J. Vitamin D3 response in sheep to oral versus parenteral administration and to intramuscular dose levels of vitamin D3. **Canadian journal of animal science**, v.64, n.3, p.697-707, 1984.

HIDIROGLOU, M.; KARPINSKI, K. Providing vitamin D to confined sheep by oral supplementation vs ultraviolet irradiation. **Journal of Animal Science.** v.67, p.794–802, 1989.

HILLMAN, N.; KALLAPUR, S.G.; JOBE, A. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. **Clinics in Perinatology**, v.39, n.4, p.769-783, 2012.

HOLLIS, B.W.; JOHNSON, D.; HULSEY, T.C.; EBELING, M.; WAGNER, C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. **J Bone Miner Res.** v.26, p. 2341–57, 2011.

HOLTENIUS P., HOLTENIUS K. A model to estimate insulin sensitivity in dairy cows. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.49, p.29–31, 2007.

HOLST, P.J.; HALL, D.G.; ALLAN, C.J. Ewe colostrums and subsequent lamb suckling behaviour. **Aust. J. Exp. Agric.**, v.36, n. 6, p.637-640, 1996.

HORST, R.L.; LITLEDIKE, E.T.; RILEY, J.L.; NAPOLI, J.L. Quantitation of vitamin D and its metabolites and their plasma concentrations in five species of animals. **Anal. Biochem.** v.116, p.189-203, 1981.

HOUSE J.K. 2014. The peripartum ruminant, p.279-285. In: Smith B.P. (Ed.), **Large Animal Internal Medicine**. 5th ed. Mosby Elsevier, Missouri. 1661p.

HUANG, E.S.; BASU, A.; GRADY, M.O.; CAPRETTA, J.C. Projecting the future diabetes population size and related costs for the U.S.. **Diabetes Care.** v.32, p.2225–2229, 2009.

JAVANBAKHT, M.H.; KESHAVARZ, S.A.; DJALALI, M.; SIASSI, F.; ESHRAGHIAN, M.R.; FIROOZ, A.; SEIRAFI, H.; HO, A. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Treatment.** v.22, p.144–150, 2011.

JOHNSTONE, M.T.; CREAGER, S.J.; SCALES, K.M.; et al: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. **Circulation**. v.88, p.2510-2516, 1993.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6° ed. Academic Press, 2008. P.874-896.

KATZ, A.; NAMBI, S.S.; MATHER, K.; BARON, A.D.; FOLLMANN, D.A.; SULLIVAN, G.; QUON, M.J. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.85, n.7, 2000.

KAHN, C.R. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. **Metabolism**. V.27(12), Suplemento .2, p.1893–902, 1978.

KAUR, K.; HALLIWELL, B. Action of biologically-relevant oxidizing species upon uric acid. Identification of uric acid oxidation products. **Chem.-Biol Interactions**. v.73, p.235—247, 1990.

KAYANIYIL, S.; VIETH, R.; RETNAKARAN, R. et al. Association of Vitamin D With Insulin Resistance and beta-Cell Dysfunction in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. **Diabetes care**. v.33, n.6, 2010.

KE, C.; YANG, F.; WU, W.; CHUNG, C.; LEE, R.; YANG, W.; SUBEQ, Y.; LIAO, K. Vitamin D3 reduces tissue damage and oxidative stress caused by exhaustive exercise. **International Journal of Medical Sciences**. v.13(2), p.147-153, 2016.

KELISHADI, R.; SALEK, S.; SALEK, M.; HASGEMIPOUR, M.; MOVAHEDIAN, M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. **Journal Pediatrics**, v.90, n.1, p.28-34, 2014.

KOUPPALA, T. Alterations in vitamin D metabolites and minerals in diabetic pregnancy. **Gynecol Obstet Invest**. v.25, p.99–105, 1988.

KUMAR, S.; DAVIES, M.; ZAKARIA, Y.; MAWER, E.B.; GORDON, C.; OLUKOGA, A.O.; et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. **Postgrad Med**. v.70(824), p.440-443, 1994.

KURZ, M.M.; WILLETT, L.B. The clearance of carbon-14-fructose, carbon-14-glucose and carbon-14-sorbitol by calves at birth and 7 days of age. **Journal of Dairy Science**. v.75(1), p.236-246, 1992.

LAWSON, D.E.M.; DAVIE, M. Aspects of the metabolism and function of vitamin D. Pages I-67 in P. L. MUNSON et al. eds. **Vitamins and hormones**. V.37. Academic Press, New York, 1979.

LEE, C.Y., HEAD, H.H., FEINSTEIN, C.R., HAYEN, J., SIMMEN, F.A. Endocrine changes and circulating insulin-like growth factors in newborn calves fed colostrum, milk or milk replacer. **Asian J. Anim. Sci**. v.8, p.51–58, 1995.

LEAT, W.M.F. Plasma lipids of newborn and adult ruminants and of lambs from birth to weaning. **J. Ag. Sci. Camb**. v.69, p. 241-246, 1967.

LIGGINS, G. C. The role of cortisol in preparing the fetus for birth. **Reprod. Fertil. Dev.**, v. 6, p. 141–150, 1994.

LITTLE, T.M.; HILLS, F.J. **Agricultural Experimentation – Design and Analysis**, New York: John Wiley & Sons, 1978, 350 p.

LONG, N. M.; RULE, D.C.; TUERSUNJIANG, N.; NATHANIELSZ, P. W.; FORD, S. P. Maternal Obesity in Sheep Increases Fatty Acid Synthesis, Upregulates Nutrient Transporters, and Increases Adiposity in Adult Male Offspring after a Feeding Challenge. **Plos One**, v.10(4), p.1-17, Abril, 2015.

MATSUBARA, C.; NESHIKAWA, Y.; YOSHIDA, Y.; TATEMURA, K. A spectrophotometric method for the determination of free fatty acid in serum using acyl-coenzyme a synthetase and acyl-coenzyme a oxidase. **Analytical Biochem.** v.130(1). p.128-133, 1983.

MAWER, B. The metabolism of vitamin D in man. P.27 In The metabolism and function of vitamin D. **Biochem. Soc. Spec. Publ.** n.3, 1974.

MEIRA JR, E.B.S.; RIZZO, H.; BENESI, F.J.; GREGORY, L. Influência dos fatores sexuais e etários sobre a proteína total, fração albumina e atividade sérica de aspartato-aminotransferase e gama-glutamilttransferase de ovinos da raça Santa Inês. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci**, São Paulo, v.46, n.6.,dez, 2009.

MEARS, G.J. Influence of feeding and diet on diurnal patterns of plasma growth hormone and insulin in calves. **Can. J. Anim. Sci.** v.73, p.987–991, 1993.

MELLOR, D.J.; MURRAY, L. Effects of maternal nutrition on udder development during late pregnancy and on colostrums production in Scottish Blackface ewes with twin lambs. **Res. Vet. Sci.**, v. 39, n.3, p.230- 234, 1985.

MELLOR, D.J. Integration of perinatal events, pathophysiological changes and consequences for the newborn lamb. **Br. Vet. J.**, v. 144, n. 6, p. 552-569, 1988.

MEERZA, D.; NASEEM, I.; AHMED, J. Can Vitamin D be a potential treatment for Type 2 diabetes mellitus. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.** v.4, p.245–248, 2010.

MCMURRAY, C.H.; BLACHFLOWER, W.J.; RICE, D.A. Automated kinetic method for d-3-hydroxybutyrate in plasma or serum. **Clin Chem.** v.30 (3), 1984.

MICHAYLOVA, V.; ILKOVA, P. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo iii. **Anal Chem Acta.** V.53(1). P.194-198, 1971.

MIDTTUM, O.; UELAND, P.M. Determination of vitamins A, D and E in a small volume of human plasma by a high-throughput method based on liquid chromatography/tandem mass spectrometry. **Rapid Commun. Mass Spectrom**, v. 25, p.1942–1948, 2011.

MILLER, N.J.; RICE-EVANS, C.; DAVIES, M.J.; GOPINATHAN, V.; MILNER, A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. **Clinical Science.** v.84. p.407-412, 1993.

MILLER, D. R.; JACKSON, R. B.; BLACHE, D.; ROCHE, J. R. Metabolic maturity at birth and neonate lamb survival and growth: the effects of maternal low-dose dexamethasone treatment. **J. Anim. Sci.**, v. 87, p. 3167-3178, 2009.

MIYATA, T.; van Ypersele de STRIHOU, C.; KUROKAWA, K.; BAYNES, J.W. Origin and significance of carbonyl stress in long-term uremic complications. **Kidney International**. V.55, p.389-399, 1999.

MOHRI, M.; SHARIFI, K.; EIDI, S. Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults. **Res. Vet. Sci**. v.83, p.30-39, 2007.

MORGAN, P. D.; ARNOLD, G. W. Behavioural relationships between Merino ewes and lambs during the four weeks after birth. **Anim. Prod.**, v.19, p.169- 176,1974.

MOURÃO, D.M.; SALES, N.S.; COELHO, S.B.; PINHEIRO-SANTANA, H.M. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. **Rev. Nutr.** v.18(4), p.529-539, jul./ago., 2005.

NASCIMENTO, P. M. do. **Metabolismo oxidativo e perfil bioquímico de ovelhas Santa Inês no período periparto**: efeito da suplementação com vitamina E. 2/8/12, p.185, Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 30/8/12.

NELSON, N. In: AVERY, G.B.; FLETCHER, M.A.; MACDONALD, M.G. Neonatology pathophysiology and management of the newborn. 4 ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1994.

NISHIGAKI, I.; RAJENDRAN, P.; VENUGOPAL, R.; EKAMBARAM, G.; SAKTHISEKARAN, D.; NISHIGAKI, Y. Cytoprotective role of astaxanthin against glycated protein/iron chelate-induced toxicity in human umbilical vein endothelial cells. **Phytother Res**.v.24,p.54–59, 2010.

NOWAK, R.; PORTER, R. H.; LEVY, F. et al. Role of mother-young interactions in the survival of offspring in domestic mammals. **Rev. Reprod.**, v.5, p. 153–163, 2000.

NOWAK, R.; POINDRON, P. From birth to colostrum: early steps leading to lamb survival. **Reprod. Nutr. Dev.** v.46, n.4, 2006.

NUNES, A.B.V. **Estudo da transmissão da imunidade passiva e da mortalidade em cordeiros mestiços de santa inês, na região norte de Minas Gerais**. 2006. P.83. Dissertação de mestrado. Escola de Veterinária – UFMG, Belo Horizonte, 2006.

OSÓRIO, J.C.S.; OSÓRIO, M.T.M. **Produção de carne ovina**: Técnicas de avaliação “in vivo” e na carcaça. Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Pelotas, Universidade Federal de Pelotas, Editora Universitária, 73p. 2003.

OZFIRAT, Z.; CHOWDHURY, T.A. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. **Postgrad Med J**. v.86, p.18-25, 2010.

PAGLIA, D.E.; VALENTINE, W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **J. Lab. Clin. Med.** v.70(1). p.158-169, 1967.

PAULSON, S.K.; DELUCA, H.F. Review Article: Vitamin D Metabolism during pregnancy. **Bone**. v.7, p.331-336, 1986.

PAULSON, S.K.; DELUCA, H.F.; BATTAGLIA, F.C. Vitamin D metabolite levels in the pregnant ewe and its fetus. **Proc. Sot. Exp. Bio. Med.** v.185, p. 267-271, 1987.

PAULSON, S.R.; LANGMAN, C.B. Plasma vitamin d metabolite levels in pregnant and nonpregnant. **Camp. Biochem. Physiol.** v.96(2), p.347-349, 1990.

PEREZ-LOPEZ, F.R.; PASUPULETI, V.; MEZONES-HOLGUIN, E.; BENITES-ZAPATA, V.A.; THOTA, P.; DESHPANDE, A.; HERNANDEZ, A.V. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Fertility and Sterility.** v.103(5), p.1278-1288, 2015.

PICCIONE, G. et al. Physiological parameters in lambs during the first 30 days postpartum. **Small Rumin Res.** v.72, p.57-60, 2007.

PIRES, J.A.; SOUZA, A.H.; GRUMMER, R.R. Induction of hyperlipidemia by intravenous infusion of tallow emulsion causes insulin resistance in Holstein cows. **J Dairy Sci.** v.90(6), p. 2735–2744, 2007.

PITTAS, A.G.; LAU, J.; HU, F.B.; DAWSON-HUGHES, B. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab.** v.92(6), p.2017-2029, 2007.

PLADYS, P.; ARSENAULT, J.; REIX, P. et al. Influence of prematurity on postnatal maturation of heart rate and arterial pressure responses to hypoxia in lambs. **Neonatology**, v. 93, n. 3, p. 197-205, 2008.

PRESTES, N. e LANDIM-ALVARENGA, F. **Medicina Veterinária – Obstetrícia Veterinária.** São Paulo: Editora Guanabara Koogan, 2006.

PURSER, A.F., YOUNG, G.B. Mothering ability in two hill flocks. **Br. Vet. J.**, v. 139, n.4, p. 296-306, 1983.

QUARTERMAN, J.; DALGARNO, A.C.; ADAM, A. Some factors affecting the level of vitamin D in the blood of sheep. **British Journal of Nutrition.** v. 18, p.79-89, 1964.

RABASA-LHORET, R.; BASTARD, J.P.; JAN, V.; DUCLUZEAU, P.H.; ANDREELLI, F.; GUEBRE, F.; BRUZEAU, J.; LOUCHE-PELLISSIER, C.; MAITREPIERRE, C.; PEYRAT, J.; CHAGNE, J.; VIDAL, H.; e LAVILLE, M. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v.88, p.4917–4923 2003.

RICKETT, G.M.; KELLY, F.J . Developmental expression of antioxidant enzymes in guinea pig lung and liver . **Development.** v.108, p. 331 – 336, 1990.

RIBEIRO, L. e GONZALÉZ, F. Perfil metabólico de borregas Corriedale em pastagem nativa do Rio Grande do Sul. **Acta Scientiae**, v.31, p.167-170, 2003.

RONGE, H.; BLUM, J.W. Somatomedin C and other hormones in dairy cows around parturition, in newborn calves and in milk. **J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.** v.60, p. 168–176, 1988.

ROOK, J. S.; SCHOLMAN, G.; SHEA, M.E. et al. Diagnosis and control of neonatal losses in sheep. **Vet.Clin. North Am. Food Animal Practice.** v.6, n.3, p.531-562, 1990.

ROSS, R.I.; CARE, A.D.; TAYLOR, C.M.; PELT, B. e SOMMERVRLLE, B.A. The trans placental movement of metabolites of vitamin D in the sheep. In- **Vitamin D Basic Research**

and Cilnical Application. NORMAN, A.W.; SCHAEFER, K.; MAWER, B. e SUDA, T. Eds. Walter de Gruyter. Berlin. Nova Iorque, p.341, 1979.

ROSS, R.; CARE, A.D.; ROBINSON, J.S.; PICKARD, D.W.; WEATHERLEY, A.J. Perinatal 1,25-dihydroxycholecalciferol in the sheep and its role in the maintenance of the transplacental calcium gradient. **J. Endocrinol.** v.87, p.17-18, 1980.

RUSSEL, A.J.F. Body condition scoring of sheep. **In Practice**, v.6, p.91-93, 1984.

SAMPAIO, I.B.M. **Estatística aplicada à experimentação animal.** Belo Horizonte: Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 1998, 221 p.

SAUGSTAD, O.D. Bronchopulmonary dysplasia – oxidative stress and antioxidants. **Semin Neonatol**, v.8, p.39–49, 2003.

SASAKI, Y. e TAKAHASHI, H. Insulin secretion response in sheep exposed to cold. **J. Physiol.** v.306, p.323-335, 1980.

SASAKI, Y.; TAKAHASHI, H.; ASO, H.; HIKOSAKA, H.; AGINO, A. e ODA, S. Insulin response and glucose tolerance following feeding in sheep. **Br. J. Nutr.** v.52, p.351-358, 1984.

SASAKI S. Mechanism of insulin action on glucose metabolism in ruminants. **Anim Sci J.** v.73(6), p.423–433, 2002.

SAWALHA, R.M.; CONINGTON, J.; BROTHERSTONE, S.; VILLANUEVA, B. Analyses of lamb survival of Scottish Blackface sheep. **Animal.** v.1, p.151–157, 2007.

SIES, H.; STAHL, W.; Vitamins E and C, b carotene and other carotenoids as antioxidants. *Am J of Clin Nutr.* V.62, n.6, p.1315-1321, 1995.

SILVA, L. P. da. **Avaliação clínica pelo escore de Apgar modificado, concentração de lactato e glicemia de neonatos da espécie ovina.** 07/2012. p.68. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 17/8/2012.

SILVA, D. de F.M.; COSTA, H.N.; ARAÚJO, A.R.L.; COSTA NETO, A.O.; ALMEIDA, M.A.O.; CARVALHO, V.S. Proteinograma sérico de cordeiros mestiços (santa inês x dorper) do nascimento até o desmame: efeito do desenvolvimento etário e do monitoramento da ingestão do colostro. **Ci. Anim. Bras.** Goiânia, v.11, n. 4, p. 794-805, 2010.

SIMPLÍCIO, A.A. O manejo correto para a sobrevivência de crias. **A Lavoura** v.12, n1, p.1-4, 2004.

SOMMERVILLE, B.A., ROSS, R.; CLEMENS, T. Relationship between the renal 25-hydroxycholecalciferol- hydroxylase activities and the levels of dihydroxycholecalciferols in the circulation of the pig. **J. Endocrinol.** v.87,p.15, 1980.

SOMMERFELDT, J.L.; NAPOLI, J.L.; LITTLEDIKE, E.T.; HORST, R.L. Metabolism of orally administered cholecalciferol by dairy cows. **J. Nutr.** v.113, p.2595, 1983.

SORDILLO, L.M.; RAPHAEL, W. Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. **Vet Clin Food Anim.** v.29, p.267–278, 2013.

SOUZA, D.F. de; MONTEIRO, A.L.G.; DITTRICH, R.L.; SCHMIDT, E.M.D.S.; FERNANDES, S.R.; BELTRAME, O.C. Dinâmica pré e pós-colostroal de parâmetros bioquímicos em cordeiros. **Cienc. anim. bras.**, Goiânia, v.15, n.3, p. 313-321, 2014

SOUZA, B.C.; SENA, L.S.; LOUREIRO, D.; RAYNAL, J.T.; SOUSA, T.J.; BASTOS, B.L.; MEYER, R.; PORTELA, R.W. Determinação de valores de referência séricos para os eletrólitos magnésio, cloretos, cálcio e fósforo em ovinos das raças Dorper e Santa Inês. **Pesq. Vet. Bras.** V.36(3), P.167-173, 2016.

SCHMITT, E.; SCHNEIDER, A.; GOULART, M.A.; SCHWEGLER, E.; PEREIRA, R.A.; HOFFMANN, D.A.C.; LOPES, M.S.; HAX, L.T.; DEL PINO, F.A.B.; CORRÊA, M.N. Correlação entre cálcio e insulina durante o teste de tolerância à glicose em ovelhas gestantes e não gestantes. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.64, n.5, p.1127-1132, 2012.

SCHNEIDER, K.M. et al. A short-term study of calcium and phosphorus absorption in sheep fed on diets high and low in calcium and phosphorus. **Australian Journal of Agricultural Research**, v.36, p.91–105, 1985.

SCHROD, L.; NEUHAUS, T.; SPEER, C.P.; GIRSCHICK, H. Possible role of uric acid as an antioxidant in premature infants. **Biol neonate**. V.72(2), P.102-11, 1997.

SCHWARTZ, J.; ROSE, J. C. Development of the pituitary adrenal axis in fetal sheep twins. **Am. J. Physiol.**, v. 274, p. R1–R8, 1998.

SHUBBER, A.H.; DOXEY, D.L.; BLACK, W.J.M. et al. Colostrum production by ewes and the amounts ingested by lambs. **Res. Vet. Sci.**, v.27, n.3, p.280-282, 1979.

SLEMONS, J.I.; BOGERT, L.J. The uric acid content of maternal and fetal blood. **The Journal of Biological Chemistry**. v.32, p. 63-69, 1917.

STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM INSTITUTE. SAS/STAT. Guide of personal computers. Version 9.3. Inc., Cary, NC.

STANGASSINGER, M.; BECK, U.; EMMANUEL, B. Is glucose ketogenic in rumen epithelium ?. **Ann. Rech. Vét.** v.10 (2), p.413-416, 1979.

STEIN, W. Creatine Kinase (total activity), creatine Kinase isoenzymes and variants. In: Thomas L, ed. **Clinical laboratory diagnostics Frankfurt**: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998. p.71- 80.

SZASZ, G. Gamma-Glutamyltranspeptidase. In: Bergmeyer HU. **Methoden der enzymatischen Analyse**. Weiheim: Verlag Chemie, 1974. p.757.

TAI, M.M. A Mathematical Model for the Determination of Total Area Under Glucose Tolerance and Other Metabolic Curves. **Diabetes Care**, v.17 (2), p.152-154, 1994.

TALKE, H.; SCHUBERT, G.E. Enzymatic urea determination in the blood and serum in the warburg optical test. **Klin wochenschr.** v.43, p.174-175, 1965.

TESFAMARIAN, B.; COHEN, R.A. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. **Am J Physiol.** v.263, p.321-326, 1992.

TERRA, R.L.; REINOLDS, J.P. Ruminant history, physical examination, welfare assessment, and records. In: Smith BP, editor. **Large Animal Internal Medicine**. 5th ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2014. p. 2–12.

TOLLERSRUD, S.; BAUSTAD, B. Serum enzyme activity of newborn calves, pigs and lambs. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v.11(4), p.525–535, 1970.

TUZUN, A.; ERDIL, A.; INAL, V.; AYDIN, A.; BAGCI, S.; SAYAL, A.; KARAEREN, N.; DAGALPK, N. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease, **Clin Bioch**. V.35, p.569-572, 2002.

VAALA, W.E.; HOUSE, J.K. 2006. Adaptação, asfixia e reanimação perinatais. In: SMITH, B.P. (Ed.). **Medicina interna de grandes animais**. 3ª ed. Manole, São Paulo. 1748p.

VAN KNEGSEL, A.T.M.; VAN DEN BRAND, H.; GRAAT, A.M.; DIJKSTRA, J.; JORRITSMA, R.; DECUYPERE, E.; TAMMINGA, S. e KEMP, B. Dietary energy source in dairy cows in early lactation: Metabolites and metabolic hormones. **J. Dairy Sci**. v.90, p.1477–1485, 2007.

VARGA, J.; SZENCI, O.; DUFRASNE, I. et al. Respiratory mechanical function in newborn calves immediately postpartum. **Vet. J.**, v. 156, p. 73-76, 1998.

VASSALO, F.G.; SILVA, L.P.; LOURENÇO, M.L.G.; CHIACCHIO, S.B. Escore de Apgar: história e importância na medicina veterinária. **Rev. Bras. Reprod. Anim**. v.38, n.1, p.54-59, jan./mar. 2014.

VERONESI, M.C.; RICCABONI, P.; FAUSTINI, M.; BATTOCCHIO, M.; CAIROLI, F.; VILLANI, M. Potential association between placental features and apgar scores after normal parturition in the thoroughbred horse. **J Anim Vet Adv**, v.4, n.12, p.965-970, 2005.

VERONESI, M.C.; PANZANI, S.; FAUSTINI, M.; ROTA, A. An APGAR scoring system for routine assessment of newborn puppy viability and short-term survival prognosis. **Theriogenology**, v.72, p.401-407, 2009.

VISIOLI, F.; KEANEY, J.F.; HALIWEEL, B. Antioxidants and cardiovascular disease; pancreas or tonics for tired sheep. **Cardiovasc Res**. v.47, p.409-412, 2000.

WANG, L.A.; GOONEWARDENE, Z. The use of MIXED models in the analysis of animal experiments with repeated measures data. **Canadian Journal of Animal Science**, v.84, p.1-11, 2004.

WARING, W.S.; CONVERY, A.; MISHRA, V.; SHENKIN, A.; WEBB, D.J.; MAXWELL, S.R.J. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. **Clinical Science**, v.105, p. 425–430, 2003.

WEI, S.Q. Vitamin D and pregnancy outcomes. **Current opinion**. v.26, n.6, p.438-447, 2014.

WEICHSELBAUM, T.E. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. **American Journal of Clinical Pathology** v.10, p.40-49, 1946.

WEST, I.C. Radicals and oxidative stress in diabetes. **Diabetic Medicine**. v.17, p. 171-180, 2000

WISPE, J.R.; BELL, E.F.; ROBERTS, R.J. Assessment of lipid peroxidation in newborn infants and rabbits by measurements of expired ethane and pentane: influence of parenteral lipid infusion. **Pediatr Res**. v.19, p.374–379, 1985.

WOOLIAMs, J.A.; WIENER, G.; ANDERSON, P.H.; McMURRAY, C.H. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood of various breed crosses of sheep. **Res. Vet. Sci.** v.34. p.253-256, 1983.

WOOD, C. E. Control of parturition in ruminants. **J. Reprod. Fertil.**, v. 54 (Suppl.), p. 115-126, 1999.

WOODS, J.R.; PLESSINGER, M.A.; FANTEL, A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. **Obst Gynec Clin of North Ame.** v.25, n.1, p.219-236, 1998.

WROBLEWISK, F.; LA DUE, J.S. Serum glutamic pyruvic transaminase (sgp-t) in hepatic disease: a preliminary report. **Ann Intern Med.** v.45(5), p.801-811, 1956.

YAGI, K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. **Methods in molecular biology.** v.108. p.101-106, 1998.

YIN, J.; REN, W.; LIU, G.; DUAN, J.; YANG, G.; WU, L.; LI, T.; YIN, Y. Birth oxidative stress and the development of an antioxidant system in newborn piglets. **Free Radical Research.** v.47(12), p.1027–1035, 2013.

YOUNG, J.W.; OTCHERE, E.O.; TRENKLE, A.; JACOBSON, N.L. Effect of age on glucose, reducing sugars and plasma insulin in blood of milkfed calves. **J Nutr.** v.100, p.1267-1273, 1970.