



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE

FÍSICA E PLASTICIDADE FENOTÍPICA

DÉBORA PRISCILA LIMA DE OLIVEIRA

**TREINAMENTO RESISTIDO DURANTE A GESTAÇÃO: UM ESTUDO SOBRE AS
REPERCUSSÕES MATERNAS, PLACENTÁRIAS E FETAIS**

Vitória de Santo Antão, PE

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ATIVIDADE

FÍSICA E PLASTICIDADE FENOTÍPICA

DÉBORA PRISCILA LIMA DE OLIVEIRA

**TREINAMENTO RESISTIDO DURANTE A GESTAÇÃO: UM ESTUDO SOBRE AS
REPERCUSSÕES MATERNAS, PLACENTÁRIAS E FETAIS**

Dissertação apresentada a Universidade Federal de Pernambuco, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

**Área de concentração: Bases experimentais e
clínicas da plasticidade fenotípica**

Orientadora: Profa. Dra. Raquel da Silva Aragão

Coorientador: Prof. Dr. José Antônio dos Santos

Vitória de Santo Antão, PE

2021

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Lígia F. dos Santos, CRB4/2005

O48t Oliveira, Débora Priscila Lima de.
Treinamento resistido durante a gestação: um estudo sobre as repercussões maternas, placentárias e fetais/ Débora Priscila Lima de Oliveira. - Vitória de Santo Antão, 2021.
121 folhas; il.: color.

Orientadora: Raquel da Silva Aragão.

Co orientador: José Antônio dos Santos.

Dissertação (Mestrado em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Programa de Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, 2021.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Treinamento de Resistência. 2. Gestantes. 3. Feto. I. Aragão, Raquel da Silva (Orientadora). II. Santos, José Antônio dos (Co orientador). III. Título.

618.244 CDD (23.ed.)

BIBCAV/UFPE - 068/2021

DÉBORA PRISCILA LIMA DE OLIVEIRA

**TREINAMENTO RESISTIDO DURANTE A GESTAÇÃO: UM ESTUDO SOBRE AS
REPERCUSSÕES MATERNAS, PLACENTÁRIAS E FETAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Aprovada em: 23/02/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Raquel da Silva Aragão (Orientadora)

Prof^ª. Dr^ª. Mariana Pinheiro Fernandes (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^º. Dr. Diogo Antônio Alves de Vasconcelos (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^º. Dr. Adriano Bento Santos (Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco

À minha família, meus pais, Argemiro e Veronilda, e minhas irmãs, Fernanda e Patrícia. Tudo
o que sou e me tornei é graças a vocês.

AGRADECIMENTOS

“A gratidão é o ato de reconhecimento de uma pessoa por alguém que lhe prestou um benefício, um auxílio, um favor”

Autor desconhecido

Agradeço à minha família, minha mãe, Veronilda, meu pai, Argemiro, minhas irmãs Fernanda e Patrícia, meus cunhados, Álvaro e Wilson, e ao meu namorado, Abel, por acreditarem em mim, por todo apoio, torcida, paciência, e principalmente, todo o amor e carinho que vocês me dão. Sem vocês eu não teria conseguido. Gratidão por ter vocês em meu dia a dia. Amo vocês.

Agradeço aos meus orientadores: Profa Raquel Aragão e Prof Antônio Santos, por todos os ensinamentos, formação científica, compreensão, paciência, cuidado, carinho e confiança. Sem vocês eu não teria subido mais este degrau. Minha imensa gratidão!

Agradeço as minhas colegas de mestrado que se tornaram grandes amigas, Ana Paula, Márcia Silva e Maria Giselda. Vocês foram um grande apoio durante todo esse período de desafios e construção. Obrigada, meninas!

Agradeço a minha colega de laboratório, Thaynan Oliveira, por todo auxílio e troca de experiência, você foi fundamental na construção deste trabalho. Agradeço também aos meus estagiários, vocês foram muito importantes!

Agradeço a todos os professores que passaram pela minha vida, contribuindo para a formação de quem sou hoje. Muito obrigada!

Agradeço ao grupo de pesquisa que estive inserida. Agradeço a toda equipe da pós-graduação em nutrição, atividade física e plasticidade fenotípica (PPGNAFPE/UFPE). Agradeço a toda equipe de limpeza e manutenção dos biotérios.

Por fim, agradeço todo apoio financeiro fornecido pela Facepe, Capes e CNPq. Sem esse apoio esta pesquisa não seria realizada.

Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais
evidente fica nossa ignorância.

- John F. Kennedy

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar as repercussões do treinamento físico durante a gestação sobre desfechos maternos, placentários e fetais. Assim, foi realizada uma revisão sistemática e um trabalho de experimentação animal. A pesquisa bibliográfica para a revisão foi realizada nas bases de dados PubMed, EMBASE, Web of Science e Scopus. O estudo original utilizou 21 ratas Wistar, entre 60/70 dias de vida, divididas nos grupos Controle (CTL=6), Treinado constante (TC=6), Treinado misto (TM=5) e Não-treinado (NT=4). A ratas dos grupos TC e TM realizaram treinamento em escada, 5 dias por semana, durante 3 semanas no período pré-gestacional com sobrecarga de 80% da capacidade máxima (CM). No período gestacional, o grupo TC realizou 3 semanas de treinamento com sobrecarga de 80% da CM. O grupo TM realizou a primeira e terceira semanas a 50% da CM e a segunda semana a 80% da CM durante a gestação. O grupo NT realizou apenas os testes de CM e grupo CTL não foi submetido a testes ou treinamento. Foram avaliados a evolução do peso corporal e da capacidade de carregamento máxima, número, sexo e peso dos fetos e peso da placenta. O sacrifício ocorreu no 20º dia de gestação. O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da UFPE (protocolo 0059/2018). Foram incluídos 28 artigos na revisão contando com estudos em humanos e animais. Os estudos mostraram que o exercício gestacional tende a diminuir o peso placentário, aumentar a eficiência placentária e o número de vilosidades, tanto em humanos quanto em animais. No estudo original, foi observado que tanto no período pré-gestacional quanto no gestacional não houve diferença no ganho, porcentagem de ganho do peso corporal das ratas, e porcentagem de CM dos testes máximos. Em relação aos testes máximos, no período pré-gestacional, a CM total foi maior nos grupos TC e TM em comparação ao grupo NT, no segundo ($p<0,05$), terceiro ($p<0,0001$) e quarto ($p<0,0001$) testes. Enquanto no período gestacional, a CM dos grupos TC e TM foi maior do que a do grupo NT em todos os testes máximos ($p<0,05$). No sacrifício, não houve diferença entre os grupos no tecido adiposo branco materno, número de fetos, peso da placenta, peso fetal e eficiência placentária. A ausência de diferenças entre os grupos permaneceu quando os parâmetros placentários e fetais foram analisados em relação ao sexo do feto. Em conclusão, o exercício físico realizado durante a gestação, independente do tipo, intensidade, frequência e volume, é seguro e não traz prejuízos para a saúde materna e feto-placentária de humanos e animais.

Palavras-chave: feto; gestante; intensidade de treino; saúde materna; treinamento em escada.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the repercussions of physical training during pregnancy on maternal, placental and fetal outcomes. Thus, a systematic review and animal experimentation work was carried out. The bibliographic search for the review was performed in the PubMed, EMBASE, Web of Science and Scopus databases. The original study used 21 Wistar rats, between 60/70 days of life, divided into the Control (CTL = 6), Constant trained (TC = 6), Mixed trained (TM = 5) and Untrained (NT = 4) groups. The rats in the TC and TM groups underwent staircase training, 5 days a week, for 3 weeks in the pre-gestational period with an overload of 80% of the maximum load (CM). During the gestational period, the TC group performed 3 weeks of training with an overload of 80% of the BM. The TM group performed the first and third weeks at 50% of the CM and the second week at 80% of the CM during pregnancy. The NT group performed only the CM tests and the CTL group did not undergo tests or training. The evolution of body weight and maximum load capacity, number, sex and weight of fetuses and weight of the placenta were evaluated. The sacrifice occurred on the 20th day of pregnancy. The study was approved by the UFPE Ethics Committee (protocol 0059/2018). 28 articles were included in the review, including studies in humans and animals. Studies have shown that gestational exercise tends to decrease placental weight, increase placental efficiency and the number of villi, both in humans and animals. In the experimental work, it was observed that both in the pre-gestational period and in the gestational period there was no difference in the gain or in the percentage of body weight gain in the rats, nor in the percentage of CM of the maximum tests. Regarding the maximum tests, in the pre-pregnancy period, the total CM was higher in the TC and TM groups compared to the NT group, in the second ($p<0.05$), third ($p<0.0001$) and fourth ($p<0.0001$) tests. While in the gestational period, the CM of the TC and TM groups was higher than that of the NT group in all maximum tests ($p<0.05$). At sacrifice, there was no difference between groups in maternal white adipose tissue, nor in the number of fetuses, placental weight, fetal weight and placental efficiency. The absence of differences between the groups remained when the placental and fetal parameters were analyzed in relation to the sex of the fetus. In conclusion, the physical exercise performed during pregnancy, regardless of type, intensity, frequency and volume, is safe and does not harm the maternal and fetal-placental health of humans and animals.

Key-words: fetus; ladder training; maternal health; pregnant; training intensity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da placenta de humanos (A) e roedores (B).....	22
Figura 2. Desenvolvimento da placenta de humanos durante o primeiro e segundo trimestre.	23
Figura 3. Desenvolvimento morfológico da placenta de ratos.	25
Figura 4. Aparato de treinamento.	41
Figura 5. Grupos experimentais.	43
Figura 6. Desenho experimental.	43
Figura 7. Evolução do peso corporal durante o treinamento pré-gestacional.	45
Figura 8. Evolução da carga máxima atingida nos testes máximos semanais no período pré-gestacional.	47
Figura 9. Evolução do peso corporal durante o treinamento gestacional.	48
Figura 10. Evolução da carga máxima atingida nos testes máximos semanais no período gestacional.	49
Figura 11. Delta peso corporal materno.	50
Figura 12. Peso do tecido adiposo materno no 20º dia de gestação.	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Diferenças morfológicas entre a placenta humana e de ratos.	26
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Intensidade do exercício físico aeróbio e resistido.	32
Tabela 2. Número de fetos, peso placentário e fetal, e eficiência placentária.	51
Tabela 3. Número de fetos, peso placentário e fetal, e eficiência placentária por sexo.	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG – Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia

ACTH – Adrenocorticotrofina

AF – Atividade física

Ca²⁺ - Cálcio

CRH – Hormônio liberador de corticotropina

CTL – Controle

DMG – Diabetes melitus gestacional

EF – Exercício físico

FAD – Dinucleotídeo de flavina-adenina

FMA – Mononucleotídeo de flavina-adenina

GH – Hormônio do crescimento humano

GLUT-1 – Transportador de glicose 1

GLUT-3 – Transportador de glicose 3

GLUT-4 – Transportador de glicose 4

GLUT-12 – Transportador de glicose 12

GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofina

hCG – Gonadotrofina coriônica humana

HDL – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade

hPGH – Hormônio de crescimento placentário humano

hPL – Lactogênio placentário humano

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina 1

IGF-2 – Fator de crescimento semelhante à insulina 2

LDL – Colesterol de lipoproteína de baixa densidade

NPY – Neuropeptídeo Y

NT – Não-treinado

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAPP-A – Proteína plasmática associada à gestação

PIGF – Fator de crescimento placentário

PTH-rP – Hormônio paratireoide

SG1 – Semana gestacional 1

SG2 – Semana gestacional 2

SG3 – Semana gestacional 3

SPG1 – Semana pré-gestacional 1

SPG2 – Semana pré-gestacional 2

SPG3 – Semana pré-gestacional 3

SPG4 – Semana pré-gestacional 4

TC – Treinado Constante

TF – Treinamento físico

TG1 – Teste gestacional 1

TG2 – Teste gestacional 2

TGF- β – Fator de transformação de crescimento β

TM – Treinado Misto

TPG1 – Teste pré-gestacional 1

TPG2 – Teste pré-gestacional 2

TPG3 – Teste pré-gestacional 3

TR – Treinamento resistido

TRH – Hormônio liberador de tireotropina

TSH – Hormônio liberador da tireoide

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VO_{2max} – Volume de oxigênio máximo

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Gestação.....	18
2.1.1 <i>Do zigoto ao feto</i>	<i>18</i>
2.1.2 <i>Alterações maternas</i>	<i>19</i>
2.2. Placenta	21
2.2.1 <i>Morfologia e Fisiologia.....</i>	<i>21</i>
2.2.2 <i>Transporte de macronutrientes, micronutrientes e oxigênio</i>	<i>27</i>
2.2.3 <i>Hormônios e fatores de crescimento placentários</i>	<i>29</i>
2.3 Treinamento Físico	31
2.3.1 <i>Caracterização do treinamento físico</i>	<i>31</i>
2.3.2 <i>Treinamento físico e gestação</i>	<i>33</i>
3 HIPÓTESES	37
4 OBJETIVOS	38
4.1 Objetivo Geral	38
4.2 Objetivos Específicos.....	38
5 MATERIAL E MÉTODOS	39
5.1 Revisão Sistemática	39
5.2 Questões Éticas	39
5.3 Animais.....	40
5.4 Programa de Treinamento Resistido	40
5.5 Avaliação de Peso Corporal.....	43
5.6 Coleta de Amostras.....	43
5.7 Análises Estatísticas.....	44
6 RESULTADOS	45
6.1 Artigo de revisão sistemática	45
6.2 Repercussões do treinamento resistido em escada	45
7 DISCUSSÃO	53

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICE A – PROTOCOLO DE SUBMISSÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA (PROSPERO).....	68
APÊNDICE B – REVISÃO SISTEMÁTICA	72
ANEXO A - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DA UFPE.....	120

1 APRESENTAÇÃO

Os períodos iniciais da vida (gestação, lactação e primeira infância) são considerados críticos para todo o desenvolvimento. Durante estes períodos, ocorre grande proliferação e diferenciação celular o que resulta em alta suscetibilidade às influências ambientais (CREWS, 2005). Vários fatores ambientais, como nutrição, estresse e atividade física, modificam a expressão do genótipo, que resulta na ocorrência de diferentes fenótipos (WEST-EBERHARD, 2005). Estas modificações fenotípicas podem aparecer de forma imediata ou ao longo da vida (SCHMID; GUILLAUME, 2017).

Um órgão que apresenta grande importância neste período inicial de desenvolvimento é a placenta, pois é responsável pela interação materno-fetal, realizando o transporte de nutrientes, gases e resíduos metabólicos, além de proteção mecânica e imunológica (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). Desta forma, mudanças na estrutura e funcionamento da placenta causadas por insultos durante a gestação podem ser passadas para o embrião e/ou feto em desenvolvimento (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016). A placenta também é responsável pela síntese de hormônios peptídicos e esteroides que irão influenciar tanto a mãe quanto o desenvolvimento da progênie (MOLITCH, 2019).

Considerando a importância do período gestacional, a manutenção de um estilo de vida saudável durante a gestação é imprescindível para um bom desenvolvimento fetal e da saúde materna (BIRSNER; GYAMFI-BANNERMAN, 2015). Nos últimos anos, tem-se observado o aumento no número de gestantes praticantes de atividade física (ZAVORSKY; LONGO, 2011; SCHMIDT *et al.*, 2006). Para maior segurança durante a prática, diversas diretrizes de saúde e gestação recomendam as condições ideais do exercício durante a gravidez. Na sua maioria, é preconizada a prática de exercícios físicos com intensidade moderada, uma vez que seus benefícios já estão bem estabelecidos na literatura (BIRSNER; GYAMFI-BANNERMAN, 2015; OMS, 2016). O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomenda 150 minutos por semana de exercícios aeróbios de intensidade moderada durante a gestação e pós-parto (ACOG, 2015). A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a prática regular de exercício físico aeróbio e de força com intensidade moderada, a fim de melhorar parâmetros de saúde, como níveis pressóricos sanguíneos e glicêmicos no período gestacional (OMS, 2016).

O exercício físico durante a gestação está relacionado com modificações maternas e fetais (MOTTOLA; ARTAL, 2016). Estudos mostraram que exercícios regulares de intensidade moderada alteram a composição corporal materna, diminuindo o percentual de gordura, e reduzem o risco de nascimento de bebês macrossômicos (BARAKAT; PERALES, 2016; DI BIASE *et al.*, 2019; MOTTOLA; ARTAL, 2016). O exercício também altera estruturas específicas gestacionais. Estudos de coorte mostraram que quanto maior a frequência de exercícios durante a gestação, menor o peso e volume placentário, menores concentrações de fator de crescimento placentário (PIGF) e proteína plasmática associada à gestação (PAPP-A) (FERLAND *et al.*, 2013; HILDE *et al.*, 2017).

Há consenso na literatura, que a prática de exercícios durante a gestação é responsável por minimizar o risco de doenças gestacionais, como diabetes, hipertensão e pré-eclâmpsia (SAVVAKI *et al.*, 2018). Apesar de ser menos explorado que o exercício aeróbico, estudos demonstraram os benefícios do treinamento resistido, caracterizado por uma aplicação de sobrecarga externa sobre o corpo ou segmento corporal, durante a gestação (DE BARROS *et al.*, 2010). O treinamento resistido (TR) foi capaz de gerar ganhos de força, redução do peso corporal, e aumento de massa magra em gestante (BENTON; SWAN; WHYTE, 2010). Algumas revisões investigaram os efeitos do treinamento resistido durante a gestação sobre a saúde materna e fetal, no entanto, as evidências ainda são insuficientes sobre os benefícios desse tipo de exercício (PERALES *et al.*, 2016; PETROV FIERIL; GLANTZ; FAGEVIK OLSEN, 2015).

Variáveis importantes durante a realização de treinamento físico na gestação são a intensidade, frequência, duração e tipo de treino (KRAEMER; FLECK; EVANS, 1996). Entretanto, as condições mais seguras e eficazes para a realização do treinamento resistido durante a gestação ainda não estão elucidadas, mostrando a necessidade de novos estudos com animais que abordem este tema. Assim, esta dissertação apresenta como objetivo avaliar as repercussões de diferentes tipos de exercícios, incluindo treinamento resistido em escada, sobre desfechos maternos, placentários e fetais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Gestação

2.1.1 Do zigoto ao feto

A fecundação é o resultado do encontro do óvulo com o espermatozoide na tuba uterina (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). A partir da união dos gametas masculinos e femininos, começa a se formar o novo organismo, passando pelas fases de zigoto, embrião e feto, até o nascimento (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). O período gestacional é caracterizado por uma intensa proliferação e diferenciação de células, o que torna a gravidez um período crítico de desenvolvimento (GLUCKMAN; HANSON; SPENCER, 2005). A duração da gestação varia de espécie para espécie, em humanos dura, em média, 40 semanas, e divide-se em três trimestres (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). Em roedores (ratos e camundongos), a gestação dura cerca de três semanas (ratos 21-22 dias, camundongos 18-19 dias) (KALISCH-SMITH *et al.*, 2017).

O primeiro trimestre gestacional compreende as fases do zigoto, embrião e início da fase fetal (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). A fase do zigoto estende-se da fertilização até segunda semana de desenvolvimento, dentro deste período o zigoto passa por diversas clivagens (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). A partir da terceira série de clivagem, o zigoto começa a formar uma bola compacta de células. No estágio de 16 células (mórula), começa a haver compactação dessas células que irão formar uma massa celular interna, chamada de embrioblasto (que dará origem ao embrião propriamente dito) e uma capa celular externa, chamada de trofoectoderma ou trofoblasto (que dará origem à placenta e às membranas extraembrionárias) (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016). Quando a mórula atinge a cavidade uterina, ela será inundada por líquido intersticial, originando uma cavidade interna formando a blastocele e sendo denominada blastocisto (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001).

Depois de tantas divisões celulares, essas células começam a se reorganizar através da gastrulação (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). A formação de órgãos e sistemas primordiais, dentre eles coração, sistema circulatório, sistema nervoso, e diferenciação sexual, inicia-se na fase embrionária (PARDI; CETIN, 2006). Ainda na fase embrionária começa a formação da placenta, através do córion, membrana extraembrionária que envolve o embrião. Outras membranas existentes são o âmnio, alantoide e saco vitelino (BURTON; FOWDEN;

THORNBURG, 2016). No final das oito semanas e com a formação dos planos e eixos corporais, o embrião passa a ter uma aparência mais aproximada a um corpo humano (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). A partir da nona semana inicia-se a fase fetal, responsável pela maturação e crescimento dos órgãos e sistemas (PARDI; CETIN, 2006).

O segundo trimestre é relacionado principalmente com o crescimento do feto e início da funcionalidade de alguns órgãos (PARDI; CETIN, 2006). O feto inicia o segundo trimestre com aproximadamente 14 centímetros e finaliza próximo aos 36 cm (PARDI; CETIN, 2006). Durante este período, vai haver intensa formação do tecido ósseo, funcionalidade dos rins, e aparecimento de cabelo, pele e unhas (PARDI; CETIN, 2006). No final do segundo trimestre, o feto já pesa cerca de 900 gramas, e está completo, porém ainda é imaturo (BAUER *et al.*, 1998).

O terceiro trimestre vai da vigésima oitava semana de gestação até o nascimento, caracterizado pelo intenso crescimento e maturação dos sistemas de órgãos (BAUER *et al.*, 1998). Ao final do terceiro trimestre, os órgãos sensoriais começam a funcionar, entretanto alguns continuam a se desenvolver após o nascimento, como os olhos que só conseguem focar após várias semanas do parto (BAUER *et al.*, 1998). Outro exemplo de órgãos e sistemas que maturam posteriormente, é o sistema reprodutor, que só alcança sua maturação após a puberdade (BAUER *et al.*, 1998). Normalmente, quando o feto está completamente desenvolvido, alcança em média 3.500 g e 51 cm, e inicia-se o trabalho de parto (BAUER *et al.*, 1998).

2.1.2 Alterações maternas

Para garantir a sobrevivência de uma nova vida, o corpo da mulher durante a gestação sofre várias alterações, dentre elas, mudanças hormonais, aumento do peso corporal, das mamas, produção de leite, entre outras (SILVA *et al.*, 2015). A gestação altera as funções da grande maioria das glândulas endócrinas, por exemplo, o estrogênio placentário, progesterona e lactogênio atuam como contrarreguladores da insulina, causando uma resistência associada à lipólise acelerada (MOLITCH, 2019). A maior produção de aldosterona regula o sistema renina-angiotensina-aldosterona, a fim de aumentar a oferta de água e sódio para o feto (MOLITCH, 2019). A produção de prolactina aumenta progressivamente ao decorrer dos trimestres, próximo ao fim da gestação a hipófise aumenta a produção de ocitocina, responsável pelas contrações uterinas (SILVA *et al.*, 2015)

A placenta é o grande protagonista das mudanças endócrinas, sintetizando hormônios peptídicos e esteroides, como gonadotrofina coriônica humana (hCG), lactogênio placentário humano (hPL), estrógeno, progesterona e andrógenos (BURTI *et al.*, 2006). O hCG é produzido por células trofoblásticas, responsável por manter o corpo lúteo e suprir os níveis de progesterona e estrógeno (MOLITCH, 2019). O hPL, além de suas propriedades lactogênicas, é responsável por desviar a glicose da circulação materna para a fetal, a fim de sustentar o seu crescimento (BURTON; JAUNIAUX, 2015). O aumento nos níveis de glicose e a resistência à insulina comum na gestação, pode acarretar o surgimento da diabetes mellitus gestacional (DMG), que ocorre em cerca de 4% das gestantes (BURTON; JAUNIAUX, 2015). O estrógeno aumenta a musculatura e vascularização uterina, glândulas mamárias e níveis de prolactina (BURTI *et al.*, 2006). A progesterona reduz o tônus da musculatura lisa, impedindo a expulsão do feto pelo útero, e diminuição do peristaltismo que pode acarretar, dentre elas, náuseas, constipação e dilatação de veias (BURTI *et al.*, 2006).

O sistema cardiorrespiratório apresenta maior carga de trabalho durante a gestação devido a alguns fatores como, aumento da volemia e do peso corporal materno, resultando em maior frequência cardíaca e débito cardíaco (MAY, 2015). A pressão arterial não fica aumentada pois há queda da resistência vascular periférica e da vasopressina, enquanto isso, há outras alterações relacionadas com a compressão das veias pélvicas como o aparecimento de varizes e edemas (BURTI *et al.*, 2006). Devido ao aumento do volume sanguíneo, há maior trabalho para os rins, que irão aumentar de tamanho e peso, a pélvis renal dilata e há aumento na taxa de filtração glomerular (BURTI *et al.*, 2006).

O sistema digestório sofre, majoritariamente, alterações anatômicas para acomodar melhor o feto. O estômago fica horizontalizado, o esôfago se comprime, o fígado desloca-se para cima, direita e atrás (BURTI *et al.*, 2006). Além disso, ocorrem diversas mudanças fisiológicas, entre elas a hiperatividade das glândulas salivares, redução do tônus e mobilidade do intestino delgado (BURTI *et al.*, 2006). Há também alterações no metabolismo materno que possibilitam a quebra mais rápida dos depósitos de gordura (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). Para um maior fornecimento de energia para o feto no segundo e terceiro trimestre é possível mensurar altas concentrações plasmáticas de colesterol total, triglicérides, fosfolípidios, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (FUCHS; ELLINGER, 2004).

A expansão do útero e o abdome dilatado alteram o centro de gravidade, o que requer mudanças posturais para a manutenção do equilíbrio, como o aumento das curvas torácica e lombar, alteração no eixo do quadril, afastamento dos ombros em relação ao corpo, tendência à hiperextensão de joelhos e rebaixamento dos arcos longitudinais dos pés (BURTI *et al.*, 2006). Além disso, o sistema musculoesquelético sofre alterações devido à presença do hormônio relaxina, produzido pelo corpo lúteo e placenta, responsável por remodelar as cápsulas articulares e articulações, principalmente a pélvica, auxiliando durante o parto (MACLENNAN, 1981). Diante disso, as diretrizes de exercício e atividades físicas recomendam que os exercícios de flexibilidade sejam limitados à amplitude de movimento confortável para evitar lesões musculoesqueléticas (SAVVAKI *et al.*, 2018).

O ganho de peso gestacional está relacionado com o crescimento feto-placentário, presença do líquido amniótico e alterações da composição corporal; essa alteração do peso corporal pode variar entre 10 a 15 kg (MOST *et al.*, 2018). As mudanças na composição corporal são referentes em sua maioria ao ganho de massa gorda, mas não isenta a possibilidade do aumento da massa livre de gordura (BURTI *et al.*, 2006). Uma coorte em Nova Iorque, com 200 mulheres, indicou que a margem do ganho de massa gorda durante a gestação varia entre 3,8 a 6kg, e quanto mais magra a mulher antes da gestação maior tendência a aumentar o percentual de gordura (LEDERMAN *et al.*, 1997). Essas mudanças no peso e composição corporal podem implicar no aparecimento de doenças gestacionais, e durante a vida adulta do feto (BUTTE *et al.*, 2003).

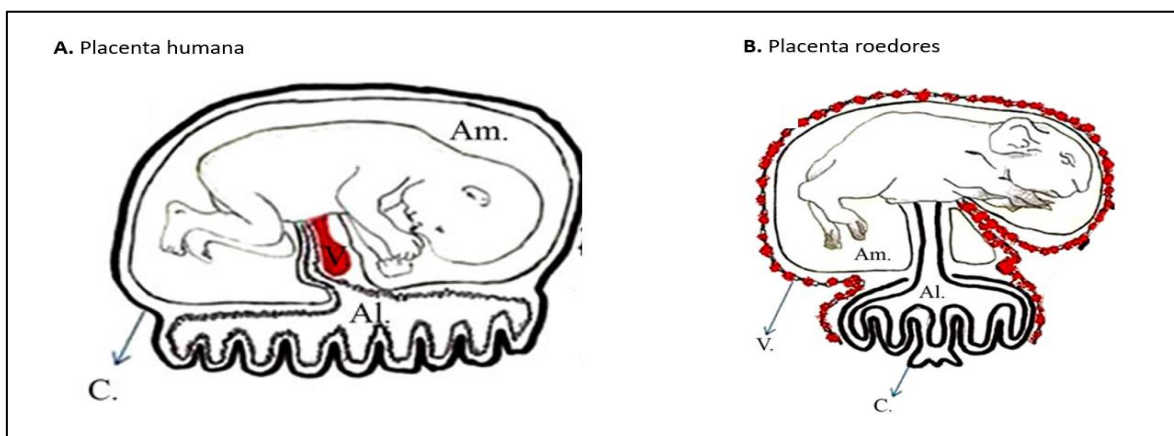
2.2. Placenta

2.2.1 Morfologia e Fisiologia

A placenta é um órgão temporário multifuncional que apresenta componentes maternos e fetais, oriundos do endométrio uterino e do embrião em desenvolvimento, respectivamente (BURTON; JAUNIAUX, 2015). A placenta dos mamíferos pode ser classificada de acordo com as membranas que as formam, sua forma externa, geometria da superfície materna e fetal, tipo e número de tecidos que separam a circulação materna da fetal e arranjo geométrico dos capilares (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). A dos humanos é classificada como discoidal, pois apresentam vilosidades que se concentram em forma de disco, e hemocorial devido a profunda penetração do córion na parede uterina, destruindo o endotélio dos capilares maternos, formando lacunas de sangue (Figura 1A)

(Quadro 1) (BURTON; JAUNIAUX, 2015). Essas vilosidades são responsáveis pelas trocas gasosas e de nutrientes entre mãe e feto (BURTON; JAUNIAUX, 2015). A placenta de roedores também é classificada como discoidal e hemocorial (Figura 1B) (Quadro 1) (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010).

Figura 1. Representação da placenta de humanos (A) e roedores (B).



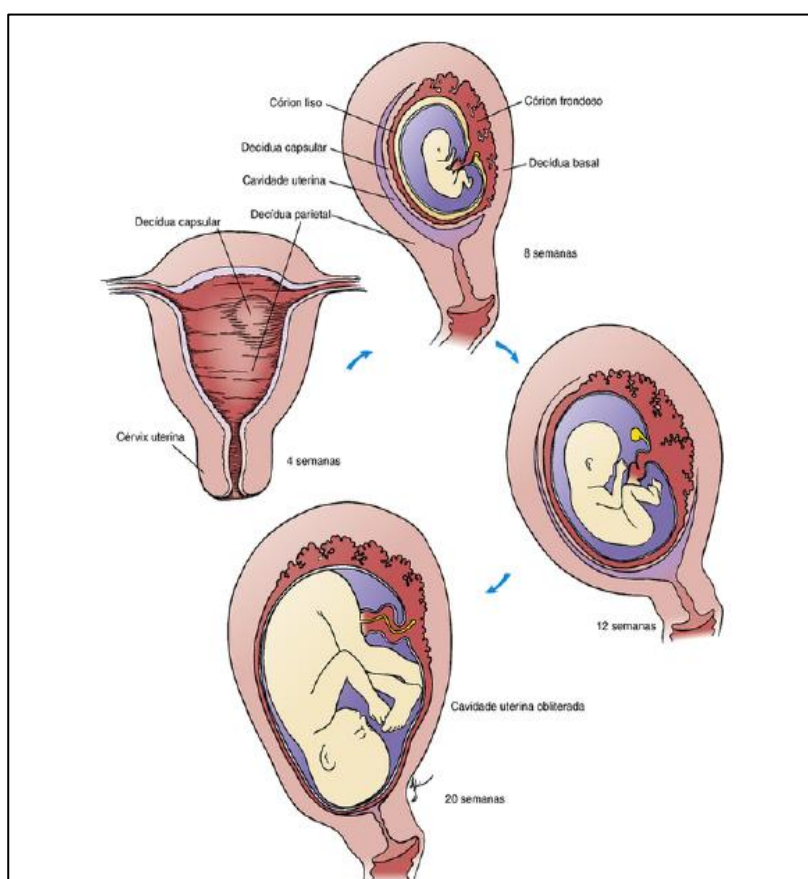
Am= Âmnion, Al= Alantóide, V= Saco vitelino, C= Córion. Fonte: FERNANDES *et al.*, 2012.

O desenvolvimento placentário humano inicia-se no período embrionário, com a chegada do blastocisto ao útero, caracterizado pela proliferação dos trofoblastos, desenvolvimento corion liso e frondoso (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). A partir disso, as células do estroma endometrial acumulam lipídios e glicogênio e são denominadas de células decíduais; e o endométrio de decídua (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016). Ao fim do período embrionário, o lado oposto do embrião (abembrionário) se direciona para o interior da cavidade uterina, recoberto pela fina camada superficial do endométrio, chamada de decídua capsular (Figura 2) (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016). A decídua basal é a porção materna responsável por sustentar o embrião e participar da formação da placenta madura, a decídua parietal é a porção restante (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016).

No segundo mês, o embrião cresce no lúmen uterino e as vilosidades do lado abembrionário salientes do córion desaparecem, sendo denominada de córion viloso, e a região do córion da decídua basal que mantém suas vilosidades é chamada de córion frondoso (Figura 2) (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016). As vilosidades placentárias continuam a crescer durante quase toda a gestação, e durante seu desenvolvimento possuem a presença dos sinciciotrofoblastos e citotrofoblastos (BURTON; FOWDEN; THORNBURG,

2016). O feto crescido, no terceiro mês, preenche o ventre e faz com que a decídua capsular seja pressionada contra a parietal (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016). Durante o quinto e sexto mês, a decídua capsular se desintegra, e a placenta está formada, apresentando interface materna (placa basal) e fetal (placa coriônica) (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016). Ao final do segundo trimestre, as vilosidades estão bem desenvolvidas e formam uma árvore de vilosidades placentárias, entre essas vilosidades há um espaço intervilooso oriundo das lacunas trofoblásticas recobertas, por ambos os lados, pelos sinciciotrofoblastos (BURTON; FOWDEN; THORNBURG, 2016).

Figura 2. Desenvolvimento da placenta de humanos durante o primeiro e segundo trimestre.



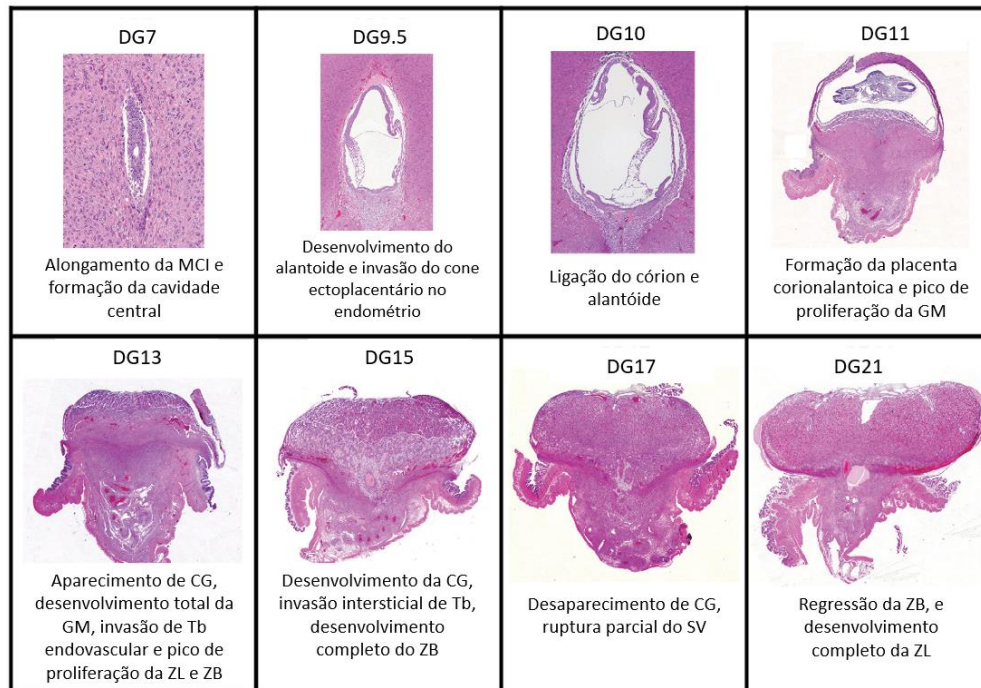
Fonte: SCHOENWOLF, 2016.

A placenta de roedores, apesar da semelhança com a placenta humana, apresenta algumas características diferentes no seu desenvolvimento. O desenvolvimento da placenta do rato está demonstrado na Figura 3 e as diferenças morfológicas entre as placentas humana e de ratos são apresentadas na Quadro 1. A placenta do rato inicia seu desenvolvimento no dia 7 gestacional com o alongamento da massa celular interna (embrioblasto) e a formação da cavidade do blastocisto, circundada pelo trofoectoderma que se diferenciara em células

trofoblásticas gigantes (Figura 3) (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019). No dia 9.5, inicia-se o desenvolvimento do alantoide (anexo embrionário posterior ao intestino do embrião) e o trofoectoderma polar que forma o cone ectoplacentário e invade a decídua (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019). No dia 10, há a fixação do córion alantoide (fusão do córion mais o alantoide) (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019). No dia 11, ocorre a reação de decidualização que induzirá a formação da decídua através das células estromais do endométrio. A decídua cresce e é descentralizada devido ao implante do blastocisto, concomitantemente há o desenvolvimento da glândula metrial e estabelecimento da placenta corioalantóica (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019).

No dia 13, a borda e o centro do cone ectoplacentário darão origem a zona basal (porção fetal), e a membrana do cone do lado embrionário se tornará a placa coriônica que se diferencia em zona do labirinto (porção fetal) (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019). Há também a formação completa da glândula metrial, aparecimento de células de glicogênio e invasão trofoblástica endovascular (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019). No dia 15, a zona basal se forma por completo e há uma invasão das células trofoblásticas intersticial. No dia 17, há o desaparecimento das células de glicogênio e a ruptura parcial do saco vitelino (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019). No dia 21, a zona basal regride e a zona do labirinto atinge seu completo desenvolvimento (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019).

Figura 3. Desenvolvimento morfológico da placenta de ratos.



DG= Dia gestacional, ZB= Zona basal, CG= Glicogênio celular, MCI= Massa celular interna, ZL= Zona do labirinto, GM= Glândula metrial, Tb= Trofoblastos, SV=Saco vitelino. Fonte: FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019.

Quadro 1. Diferenças morfológicas entre a placenta humana e de ratos.

	Rato	Humano
Primeiro anexo	Anti-mesometrial	Anti-mesometrial
Forma placentária	Discoidal	Discoidal
Estrutura placentária	Zona do labirinto: Presença de muitas vilosidades e vasos sanguíneos maternos e fetais. Camada mais externa e espessa • <i>Sinciciotrofbastos:</i> multinucleadas, formadas através da junção de trofbastos, e envolve o endotélio capilar fetal; função de transporte de nutrientes. • <i>Células trofbásticas gigantes:</i> células formadas através da endorreplcação de células trofoectodérmicas; apresentam função endócrina Zona juncional (basal): Camada média com células não sinciciais, com presença de trofbastos indiferenciados e gigantes. • <i>Células trofbásticas gigantes:</i> formadas através da endorreplcação de células trofoectodérmicas; apresentam função endócrina • <i>Espongiotrofbastos:</i> multinucleadas, formadas	Placa coriônica (Vilosidade placentárias): Alta presença de vilosidades, vasos sanguíneos coriônicos e umbilicais; função de sustentar o feto. • <i>Sinciciotrofbastos:</i> multinucleadas, presente nas camadas superficiais externas. • <i>Citotrofbastos (Células trofbásticas):</i> células mononucleadas, presente nas camadas subjacentes a dos sinciciotrofbastos. Placa basal: Região entre a porção materna e fetal, recebe sangue materno e fetal; principal função de transporte de nutrientes. • <i>Sinciciotrofbastos:</i> células multinucleadas, mais externas, função hormonal e de transporte de nutrientes. Decídua: • <i>Decídua basal:</i> componente materno, porção

	através da junção de trofoblastos, e envolve o endotélio capilar fetal; possuem função exclusivamente endócrina • <i>Glicogênio</i>: mononucleares, com função de reservatório energético Decídua e glândula metrial: Camada materna com função endócrina	abaixo do conceito. • <i>Decídua capsular</i>: parte superficial que recobre o conceito. • <i>Decídua parietal</i>: porção restante da decídua.
Interface materno-fetal	Labirinto Tipo hemocorial Hemotricorial (3 camadas)	Vilosidades Tipo hemocorial Hemomonocorial (1 camada)
Saco vitelino	Inicialmente o saco vitelino é bilaminar e invertido até o parto.	Não possui função placentária e desaparece na 12ª semana.

Fonte: (GUDE *et al.*, 2004; FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2004; RAMPERSAD; CERVAR-ZIVKOVIC; NELSON, 2011; SOARES *et al.*, 1996; WATSON; CROSS, 2005).

2.2.2 Transporte de macronutrientes, micronutrientes e oxigênio

A membrana placentária realiza vários tipos de transportes, desde difusão simples e facilitada através da membrana plasmática, pinocitose e transporte ativo através de moléculas ou agregados de proteínas enzimáticas (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). Alguns nutrientes como água, eletrólitos e alguns elementos inorgânicos como cálcio, ferro, fósforo e iodo tem a permeabilidade livre na membrana placentária (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). O fluxo sanguíneo uteroplacentário é um determinante no transporte de nutrientes (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). A troca gasosa do sangue rico em gás carbônico para oxigenado também ocorre na placenta (WATSON; CROSS, 2005). O sangue oxigenado vem da circulação sanguínea materna, entra na placenta pela veia umbilical e se divide para a circulação hepática e para o ducto venoso, seguindo para a veia cava inferior, e através do coração se difunde para o resto do corpo (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). A capacidade de transporte placentária de nutrientes quando reduzida resulta em restrição de crescimento intrauterino ou até mesmo a morte embrionária (WATSON; CROSS, 2005).

A glicose é a principal fonte de energia para o feto, seguida do lactato, ambos combustíveis metabólicos que são convertidos em frutose e transportados por difusão facilitada mediada pelos membros da família de transportadores de glicose (GLUT) (MUNRO; PILISTINE; FANT, 1983). Em humanos, a região responsável pela transferência por meio de difusão facilitada ocorre nas vilosidades placentárias maternas e no feto acontece na membrana basal (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010; WATSON; CROSS, 2005). São encontradas várias isoformas dos transportadores de glicose na placenta humana, o GLUT-1 é altamente expresso na barreira placentária, o GLUT-3, 4 e 12 são expressos principalmente nos sinciotrofoblastos quando a gravidez é precoce, e a termo o GLUT-3 e 4 são encontrados em células do endotélio (JONES; POWELL; JANSSON, 2007). A quantidade de glicose na circulação umbilical é menor em comparação com a absorvida na via uterina, o que reflete o uso da glicose como combustível metabólico pela placenta (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). Em ratos, há também as isoformas GLUT-1 e 3, presentes nos sinciotrofoblastos responsáveis pelo transporte de glicose entre a interface materna e fetal (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019).

O suporte proteico é de extrema importância para o crescimento e desenvolvimento do feto (CETIN *et al.*, 2005). Em mamíferos, as concentrações de aminoácidos essenciais ou não são bem maiores na circulação placentária e fetal quando comparado a circulação materna

(MUNRO; PILISTINE; FANT, 1983). Os aminoácidos são levados a corrente sanguínea fetal através de transporte ativo ou facilitado pela placenta de humanos e roedores (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). A transferência de aminoácidos ocorre na região dos sinciotrofoblastos, mediado por microvilosidades e membrana basal (SMITH; MOE, 1992). Os aminoácidos são transportados contra um gradiente de concentração materno-fetal, como os sistemas sódio dependentes e independentes de outros tecidos que possuem preferências por aminoácidos neutros, catiônicos ou aniônicos (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010).

Os ácidos graxos são imprescindíveis para a formação de membranas, crescimento e metabolismo celular, além de ser precursor de hormônios e sais biliares (BROLIO; AMBRÓSIO; FRANCIOLLI, 2010). Durante a gestação há uma grande captação de colesterol através da placenta, devido a demanda fetal, para a produção dos hormônios esteroides (estrogênio, progesterona e glicocorticoides) (CETIN *et al.*, 2005). O colesterol utilizado para a síntese de hormônios é oriundo do plasma materno. Em humanos eles são transportados através de receptores de alta afinidade por lipoproteínas de baixa densidade presentes nos trofoblastos placentários, captados por endocitose e estocados como ésteres de colesterol (MUNRO; PILISTINE; FANT, 1983). A placenta pode captar lipoproteínas através de receptores específicos ou podem gerar ácidos graxos através da lipase placentária (DONNELLY; CAMPLING, 2019).

A transferência do oxigênio dá-se por meio de difusão simples sob um gradiente de pressão (WATSON; CROSS, 2005). As vitaminas hidrossolúveis em geral atravessam a placenta por diferentes mecanismos (MUNRO; PILISTINE; FANT, 1983). Em humanos a vitamina C é absorvida mais rapidamente em sua forma oxidada, o dehidroascorbato, pelas vesículas das microvilosidades da membrana dos sinciotrofoblastos, através de transporte ativo contra um gradiente de concentração saturável que requer energia (SMITH; MOE, 1992). Em roedores, foi visto que o folato é captado pelos dois lados da placenta, intermediada por transportadores de alta afinidade sódio-independentes (SMITH; MOE, 1992).

A riboflavina é encontrada na forma de FAD (dinucleotídeo de flavina-adenina) e FMA (mononucleotídeo de flavina) na placenta humana, cofatores enzimáticos essenciais em diversas rotas metabólicas (SMITH; MOE, 1992). O seu transporte dá-se de forma mais rápida na direção materna-fetal, e é mediada possivelmente por transportadores presentes nas microvilosidades da membrana dos sinciotrofoblastos (SMITH; MOE, 1992). A tiamina

apresenta o mecanismo de transporte bastante semelhante ao da riboflavina (SMITH; MOE, 1992). Receptores de glicoproteínas específicos absorvem a vitamina B12 na placenta, ela é transportada vinculada as transcobalaminas I e II (MUNRO; PILISTINE; FANT, 1983).

Além das vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis o feto precisa de uma demanda de diversos minerais para sustentar seu crescimento e desenvolvimento saudável (CETIN *et al.*, 2005). A placenta de humanos possui receptores de superfície que se ligam ao complexo de retinol, responsável por transportar a vitamina A, do fluxo sanguíneo materno para o fetal (SMITH; MOE, 1992). Em mamíferos, o cálcio é encontrado na circulação fetal em concentrações superiores a materna, seu transporte dá-se pelo intermédio dos sinciciotrofoblastos (SMITH; MOE, 1992). A grande demanda de cálcio (Ca^{2+}) pelo feto é devido a mineralização do seu esqueleto, contribuição para o crescimento celular, liberação de neurotransmissores e sinais de transdução (DONNELLY; CAMPLING, 2019). O ferro é um mineral necessário para o desenvolvimento neuromuscular do feto (SILVERTHORN, 2017). Em mamíferos ele é captado pela placenta através dos receptores de transferrina, seguida de endocitose, acidificação das vesículas, liberação do ferro no citosol e por fim transferência através da membrana basolateral (SMITH; MOE, 1992).

2.2.3 Hormônios e fatores de crescimento placentários

Além de todas suas funções, a placenta produz análogos de hormônios neuroendócrinos através dos citotrofoblastos e/ou sinciciotrofoblastos (MCNAMARA; KAY, 2011). Dentre os hormônios estão os parácrinos ou endócrinos, com diversas funções, como os reprodutivos, reguladores do metabolismo, crescimento fetal, resposta ao estresse e desenvolvimento vascular (REIS *et al.*, 2001). Os reprodutivos são hCG, estrógeno, progesterona, hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), ocitocina, inibina A, ativina A e folistatina (FLORIO *et al.*, 2002). O GnRH atua estimulando a liberação de hCG, e sua atividade é regulada pela inibina A, ativina A e folistatina, que além disso são fatores de crescimento, reguladores e imunomoduladores embrionários durante a gestação (FLORIO *et al.*, 2004).

Os hormônios reguladores do metabolismo materno e crescimento fetal, como leptina e insulina, são responsáveis por reorganizar o metabolismo da mãe a fim de assegurar o desenvolvimento adequado do feto, como por exemplo, através da hiperfagia, maior absorção e armazenamento de nutrientes (MCNAMARA; KAY, 2011). O hPL e prolactina estimulam maior ingestão de alimentos, e níveis de insulina através da proliferação de células β , secreção de glicose e expressão do gene da insulina (REIS *et al.*, 2001). O hormônio de crescimento

placentário humano (hPGH) é estruturalmente distinto ao hormônio do crescimento humano (GH), durante a gestação o hPGH substitui o GH e apresenta funções somatogênicas, lactogênicas e lipolíticas (MCNAMARA; KAY, 2011). O hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) atua diretamente na hipófise fetal, provavelmente estimulando crescimento fetal e placentário (REIS *et al.*, 2001).

A proteína relacionada com o hormônio paratireoide (PTH-rP) juntamente com a prolactina e hPL estimulam a absorção gastrointestinal de Ca^{2+} , sozinha auxilia na transferência do Ca^{2+} na barreira placentária, aumenta produção de insulina e das mamas (MCNAMARA; KAY, 2011). As adipocitocinas são grupos de proteínas oriundas do tecido adiposo, por exemplo, a leptina que regula a ingestão de alimentos e inibe a secreção de insulina; evidências indicaram que o baixo nível de leptina está relacionado com restrição de crescimento fetal (BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). Os fatores de crescimento semelhante a insulina (IGF-1 e 2) são influenciados por hormônios (cortisol, tiroxina e insulina) e estimulam o crescimento fetal; IGF-1 se relaciona com o peso ao nascer e IGF-2 com o desenvolvimento embrionário (GICQUEL; LE BOUC, 2006).

A placenta produz hormônios reguladores do estresse semelhantes aos hipotalâmicos e hipofisários (FLORIO *et al.*, 2002). O hormônio liberador de corticotropina (CRH) e urocortina estimulam a liberação de adrenocorticotrofina (ACTH) responsável por produzir prostaglandinas, cortisol e promover a contratilidade no miométrio (FLORIO *et al.*, 2002). A relaxina afrouxa ligamentos, principalmente a sínfise púbica, durante a gestação; reduz a síntese de colágeno no útero e estimula a angiogênese (MCNAMARA; KAY, 2011). O hormônio liberador de tireotropina (TRH) estimula a hipófise fetal a produzir o hormônio estimulador da tireoide (TSH); o vasoconstrictor neuropeptídeo Y (NPY) é liberado na circulação materna e regula o fluxo sanguíneo durante o parto (MCNAMARA; KAY, 2011).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) regula o processo de angiogênese e modula a manutenção e função de trofoblastos; o fator de transformação de crescimento β (TGF- β) tem função antiproliferativa, modula proliferação, diferenciação e apoptose celular (MCNAMARA; KAY, 2011). O PIGF é uma glicoproteína dimérica responsável pelo crescimento endotelial vascular, possui efeitos pro-angiogênicos, altamente expressa pelos trofoblastos, vilosidades placentárias e células endoteliais da veia umbilical (SUNG *et al.*, 2017). A PAPP-A é uma metaloprotease dependente de zinco, em níveis baixos pode apresentar associação com anomalias cromossômicas, restrição de crescimento uterino, aborto espontâneo e nascimento prematuro (SUNG *et al.*, 2017).

2.3 Treinamento Físico

2.3.1 Caracterização do treinamento físico

A atividade física é caracterizada pela realização de ações musculares que resultam em gasto energético acima do nível basal (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985). Enquanto o exercício físico é toda e qualquer ação do músculo esquelético realizada acima do gasto energético basal, continuamente, e com um objetivo, dentre eles, lazer, melhora do condicionamento físico e parâmetros de saúde (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985). Por sua vez, o treinamento físico é descrito como atividades musculares realizadas com uma progressão e objetivo final, que seguem um planejamento prévio e contínuo, divididos em blocos de microciclos, mesociclos e macrociclos (KRAEMER *et al.*, 2002). Existem várias formas de modular o treinamento físico, uma delas é através da manipulação de suas variáveis (BAHR, 2001).

A primeira variável a ser determinada é o tipo de exercício, podendo ser classificado como: aeróbio, de equilíbrio, velocidade, flexibilidade, resistido, dentre outros (BAHR, 2001). Os exercícios de flexibilidade são realizados a fim de aumentar a flexibilidade e elasticidade muscular, dentre eles estão os exercícios de alongamento balístico, estático e a técnica de facilitação neuromuscular proprioceptiva que através de uma contração isométrica ativa os órgãos tendinosos de golgi (GAJDOSIK, 2001). A velocidade é descrita como a capacidade de atingir maior rapidez de resposta e movimento, classificando-se como: velocidade de reação, ação, frequencial, de resistência e força explosiva, onde cada uma delas possui um tipo de treinamento específico (HUDSON; COELHO; GARCIA, 2011). Os exercícios aeróbios são comumente de longa duração e intensidade baixa ou moderada e requisitam os sistema metabólico oxidativo, aumentam o consumo de oxigênio e lipídios, e são responsáveis por melhora no condicionamento cardiorrespiratório e redução do percentual de gordura (CAPUTO *et al.*, 2009). O TR é caracterizado por atividades musculares realizadas com uma aplicação de sobrecarga externa sobre todo o corpo ou segmento corporal, com intuito de ganhos de hipertrofia, força e resistência (KRAEMER; FLECK; EVANS, 1996).

Ao se elaborar um treinamento físico, é necessário determinar algumas variáveis que devem ser manipuladas a fim de alcançar os objetivos do indivíduo praticante (BAHR, 2001). De modo geral podemos considerar as variáveis: intensidade, frequência, duração e volume (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985). Para caso treinamento resistido (TR),

ainda devemos considerar o intervalo de descanso (KRAEMER; FLECK; EVANS, 1996). A intensidade do treinamento diz respeito aos sistemas metabólicos requisitados e o tempo da realização da ação durante o exercício (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985). No exercício aeróbio, a intensidade pode ser quantificada através da porcentagem do volume de oxigênio máximo (VO_{2max}), frequência cardíaca (FC), calorias gastas, equivalente metabólico da tarefa (METs), percepção subjetiva do esforço (PSE), dentre outros (SILVEIRA; DENADAI, 2002). Enquanto para os exercícios resistidos a intensidade é quantificada através da repetição de carga máxima. A carga máxima é o máximo de peso suportado durante a realização de um exercício, é através dela que é predita a intensidade do TR (KRAEMER; FLECK; EVANS, 1996). Diferentes valores para alguns dos parâmetros citados e a respectiva classificação do exercício são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Intensidade do exercício físico aeróbio e resistido.

Tipo do exercício físico	Parâmetro	Intensidades				
		Muito leve	Leve	Moderada	Pesada	Muito pesada
Exercício aeróbio	$FC_{máx}$	< 35%	35-39%	60-79%	80-89%	>90%
	$VO_{2máx}$	<30%	30-49%	50-74%	75-84%	>85%
	PSE	<10	10-11	12-13	14-16	>16
		Baixa	Média	Submáxima	Máxima	Super-Máxima
Exercício resistido	Carga máxima (1RM)	20%	50%	80%	100%	120%

FC= Frequência cardíaca, PSE= Percepção subjetiva do esforço, $VO_{2máx}$ = Volume de oxigênio máximo, RM= Repetição máxima. Fonte: POLLOCK; WILMORE, 1990; BOMPA, 1990.

A frequência, outra variável a ser modulada num treinamento, é a quantidade de vezes que o indivíduo treina durante a semana, enquanto a duração diz respeito ao tempo de cada sessão. Os protocolos de treinamento físico variam sua frequência entre 3 a 5 vezes por semana, e o tempo da sessão entre 30-60 minutos (BAHR, 2001). Recentemente, a OMS passou a recomendar para adultos a realização de 150 a 300 minutos de atividade física aeróbia moderada a vigorosa por semana, ou seja, 30 a 60 minutos por dia, cinco dias por semana (OMS, 2020). O TR é recomendado pela OMS para adultos, no mínimo duas vezes na

semana com intensidade moderada, requisitando os principais grupos musculares (OMS, 2020).

No exercício aeróbio, o volume pode ser variado através da duração (tempo) da sessão ou da distância percorrida (SILVEIRA; DENADAI, 2002). Enquanto no exercício resistido essa variável é modulada pelo número de repetições, de séries, e exercícios (KRAEMER; FLECK; EVANS, 1996). O intervalo de descanso é o período de recuperação entre as repetições e séries sendo uma variável importante no treinamento resistido (KRAEMER; FLECK; EVANS, 1996). O TR apresenta outras variáveis intrínsecas, dentre elas, as repetições que são as vezes que determinado movimento é realizado de forma completa, várias repetições juntas formam as séries, e um conjunto de séries formam uma sessão de treinamento (KRAEMER; FLECK; EVANS, 1996).

Neste estudo, o foco experimental foi o TR. Para a determinação de um protocolo de TR para animais é preciso determinar variáveis como intensidade, frequência, número de repetições, intervalo de descanso. Alguns modelos experimentais utilizam subida em escada em vertical, agachamento, saltos com sobrecarga e outros (TAVARES *et al.*, 2015; NEVES *et al.*, 2016; AGUIAR *et al.*, 2010). Estudos já demonstraram o potencial do TR para a melhoria da aptidão física (KRAEMER; FLECK; EVANS, 1996). Estudo em modelo animal publicado por nosso grupo de pesquisa mostrou que o treinamento resistido em escada (5 dias por semana, a 80% da CM, durante 8 semanas) aumenta a capacidade de sobrecarga máxima em ratos jovens, proporção de fibras musculares glicolíticas, no entanto, não houve associação com a expressão de fatores neurotróficos de crescimento (ANTONIO-SANTOS *et al.*, 2016).

2.3.2 Treinamento físico e gestação

Devido a suscetibilidade aos fatores ambientais toda e qualquer prática de exercício físico realizado por uma gestante deve ter inicialmente a liberação do obstetra que assiste a gestante. No sentido de uniformizar as práticas e subsidiar as decisões dos profissionais que assistem as gestantes, existem diversas diretrizes de entidades ligadas às gestantes que recomendam a prática de exercícios durante a gestação (SAVVAKI *et al.*, 2018). A revisão de Savvaki e colaboradores (2018) reuniu as informações de todas as recomendações internacionais para a prática de exercício físico durante a gestação. A prática regular de exercício aeróbio moderado é um consenso em todas as diretrizes internacionais, recomendando uma média de 30 minutos diários (SAVVAKI *et al.*, 2018). A OMS incentiva as mulheres a realizarem atividades físicas regulares e de intensidade moderada durante a gestação e após o parto (OMS, 2020). A ACOG (2015) recomenda exercícios com

intensidade entre 60-80% da frequência cardíaca, considerando seguros os exercícios aeróbicos (dança, caminhada, ciclismo estacionário e hidroterapia) e exercícios de força/resistido que usam pesos e faixas elásticas.

O treinamento resistido é sugerido pelos *guidelines* da Austrália, Canadá, Dinamarca, Noruega e Reino Unido (SAVVAKI *et al.*, 2018). No entanto, não há consenso entre essas diretrizes para as recomendações das variáveis do treinamento, como intensidade, duração e frequência (SAVVAKI *et al.*, 2018). Em sua grande maioria, recomendam exercícios com pesos leves e manutenção da intensidade moderada. O *American College of Sport Medicine* recomenda 5 a 10 exercícios por sessão, uma série de 10 a 15 repetições envolvendo os grandes grupos musculares, e o *Exercise and Sport Science Australia* sugere 8 a 10 exercícios por sessão, 2 séries de 8 a 10 repetições (SAVVAKI *et al.*, 2018). A ausência de homogeneidade nos protocolos de treinamento resistido e dos resultados das avaliações tendem a dificultar a recomendação deste tipo de treinamento durante a gestação.

Uma coorte na Noruega, com 80.515 gestantes, investigou os efeitos da AF durante a gestação (nível de AF foi medido através de questionário), quanto mais alto o nível de AF, menor o peso placentário (HILDE *et al.*, 2017). A coorte de Ferland e colaboradores (2013) sugere que atividade física no início da gestação está relacionada com menores concentrações de PIGF, responsável pelo desenvolvimento vascular fetal, e PAPP-A, que em baixa concentração pode estar relacionado com anomalias cromossômicas e aborto, que poderiam levar a menor crescimento fetal.

Em relação a trabalhos com exercício e treinamento resistido, foi observado que o treinamento resistido leve a moderado durante a gestação a partir do segundo trimestre até o nascimento (35 minutos, 3 vezes na semana, exercícios de tonificação e resistência dos principais grupos musculares com auxílio de halteres ou elásticos) apresentou aderência entre as gestantes, entretanto não apresentou diferença no peso corporal materno e fetal entre os grupos (BARAKAT; LUCIA; RUIZ, 2009). Uma coorte na Noruega investigou o exercício resistido abdominal antes e durante a gestação e as repercussões durante o parto, e observou que não houve associação entre o treinamento e a via do parto (RISE; BØ; NYSTAD, 2019). Um estudo randomizado de treinamento resistido entre a 14^a e 25^a semana de gestação (2 vezes por semana, 60 minutos por sessão, com uso de halteres e placas de peso) e grupo controle (atividades com nível moderado em casa) não apresentou diferença entre os grupos para peso materno e fetal, via de parto, ganho de massa gorda e pico de força (PETROV FIERIL; GLANTZ; FAGEVIK OLSEN, 2015).

Estudo de caso em humanos que investigou o treinamento resistido progressivo (com exercícios em máquinas para os membros superiores e inferiores, 3 vezes por semana, 3 séries de 8 a 12 repetições de cada exercício, 48 horas de descanso entre cada sessão) e demonstrou eficácia na redução de ganho de peso corporal e aumento da massa livre de gordura materna e segurança na realização, por não exceder a frequência cardíaca máxima, durante a gravidez (BENTON; SWAN; WHYTE, 2010). O'Connor e colaboradores (2011) mostraram que o treinamento resistido de intensidade moderada (2 séries de 15 repetições; de 5 exercícios, cadeira extensora, *leg press*, puxada pronada, cadeira flexora, abdominais; com intervalo de 2 minutos; 2 vezes por semana) é seguro e eficaz para o aumento de força e resistência muscular materna durante a gestação. O treinamento resistido em circuito com uso de elástico (nas duas primeiras semanas, 2 séries de 8 exercícios de diferentes grupos musculares, com 15 repetições, e descanso de 30 segundos a 1 minuto, e 3 séries a partir da terceira semana ao fim da gestação) foi capaz de controlar o índice glicêmico e diminuir o uso de insulina durante a diabetes mellitus gestacional (DE BARROS *et al.*, 2010). Uma revisão que investigou exercício físico e qualidade de vida apontou o exercício resistido como um possível modulador para a melhora da qualidade de vida materna (LIU *et al.*, 2019).

Também há a possibilidade da combinação de diferentes tipos de exercícios num treinamento gestacional. Uma revisão apontou que a prática do exercício físico concorrente (aeróbico mais resistido) durante a gestação é capaz de reduzir o ganho de peso materno, dor lombar, risco de hipertensão e recém-nascidos com macrosomia (PERALES *et al.*, 2016). Outra revisão evidenciou que exercícios em geral, dentre eles o resistido, são benéficos e seguros para praticantes com diabetes mellitus gestacional, sendo capaz de reduzir o índice glicêmico e glicose pós-prandial (DI BIASE *et al.*, 2019). A revisão de Barakat e Perales (2016) sugere que o treinamento resistido durante a gestação não apresentou diferença na idade gestacional, tipo de parto, anemia materna, peso e comprimento ao nascer, no entanto, o exercício combinado é capaz de melhorar a qualidade de vida, reduzir o ganho de peso materno, o número de partos cesáreos e o aparecimento de doenças gestacionais.

Em modelos experimentais, usualmente, é pesquisado o efeito do exercício em esteira durante a gestação ou o exercício voluntário materno. Um estudo mostrou que o exercício em esteira (2º semana de gestação: 13m/min, 30min/dia; 3º semana de gestação: 11m/min, 20min/dia) foi capaz de diminuir o peso placentário, aumentar a eficiência placentária e zona do labirinto, além de aumentar os níveis de IGF-1, IGF-1R, IGF-2 e diminuir Let7-f1 na placenta (MANGWIRO *et al.*, 2018b). Um estudo do nosso grupo de pesquisa mostrou que o

exercício voluntário materno não gera alteração no peso placentário, e que ratas muito ativas antes da gestação (5-15 km/dia) aumentam os níveis de NTF-4 na placenta, o ganho de peso corporal, o consumo alimentar e o número de fetos (FRAGOSO *et al.*, 2020). Estudo recente investigou o treinamento resistido durante a gestação (4-9 subidas por dia, 3 vezes na semana, a 35-75% da carga máxima) e este foi capaz de aumentar os níveis de corticosterona materno e na prole, e reduzir a metilação do DNA no hipocampo de filhotes adultos (MEIRELES; SEGABINAZI; SPINDLER; MEGA; SALVALAGGIO, 2020).

Sabe-se que a prática de exercício regular de intensidade moderada traz benefícios maternos e fetais, porém não há um acordo sobre as repercussões placentárias. Vale ressaltar que a placenta é um órgão imprescindível no desenvolvimento fetal. Além disso, são obscuros os efeitos do treinamento resistido com diferentes intensidades durante a gestação sobre a saúde materna e feto-placentária. Assim, o presente estudo pretende entender os impactos de diferentes exercícios, com ênfase no treinamento resistido, especialmente na placenta, gestante e feto. As evidências aqui apresentadas poderão suportar a segurança e os benefícios da prática do treinamento físico resistido em diferentes intensidades durante a gestação. Além de fornecer dados e sumarizar os impactos da prática do exercício físico gestacional. Assim, contribuir para a implementação de futuras políticas públicas de saúde que busquem a melhoria da qualidade de vida da população.

3 HIPÓTESES

Hipótese 1:

Com a revisão sistemática iremos demonstrar que o exercício físico durante a gestação, independente do tipo, é capaz de reduzir o ganho de peso materno, manter uma ótima disponibilidade e transferência de nutrientes para o feto e diminuir o peso placentário e aumentar o fetal.

Hipótese 2:

O treinamento resistido de intensidade constante durante a gestação é efetivo no aumento da capacidade de carregamento máximo, além de reduzir o ganho de peso e o percentual de gordura maternos, diminuir o peso da placenta e aumentar o fetal ao final da gestação, sendo estas modificações independentes do sexo fetal.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

- Avaliar as repercussões do treinamento físico durante a gestação sobre desfechos maternos, placentários e fetais.

4.2 Objetivos Específicos

- Investigar através de uma revisão sistemática os efeitos de diferentes tipos de exercício físico sobre a placenta e seu funcionamento, e sobre desfechos maternos e fetais.
- Avaliar as repercussões da modulação da intensidade do treinamento resistido durante a gestação sobre:
 - evolução ponderal, capacidade de carregamento e adiposidade materno;
 - número de fetos e sítios de reabsorção;
 - peso placentário e fetal;

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Revisão Sistemática

A revisão sistemática intitulada de “*Effects of different types of physical exercise during pregnancy on placenta development and function: A systematic review of humans and animals studies*”, submetida ao repositório de revisões sistemáticas PROSPERO CRD42020186092 (Apêndice A). Objetivou investigar os efeitos de programas de atividade física e diferentes exercícios físicos sobre a placenta. A pesquisa e seleção dos artigos foi conduzida por dois revisores independentes (Lima-Oliveira, D. P. e Oliveira, T.R.P). Inicialmente, foi feita uma pesquisa nas bases de dados PubMed, EMBASE, Web of Science e Scopus, em 15 de maio de 2020. Foram utilizadas as seguintes MESH (*Medical subject headings*) e termos livres: (“*physical exercise*” OR “*physical activity*” OR “*strength training*” OR “*strength exercise*” OR “*endurance exercise*” OR “*endurance training*” OR “*high-intensity interval training*” OR “*resistance training*” OR “*resistance exercise*” OR “*running*” OR “*swimming*” OR “*walking*” OR “*gymnastics*” OR “*yoga*” OR “*pilates*” OR “*aerobic exercise*” OR “*aerobic training*” AND “*pregnancy*” OR “*gestation*” AND “*placenta*” OR “*placental*”). A revisão foi estruturada em cima de resultados de estudos pré-clínicos em animais, clínicos, caso controle e randomizado em humanos. Os critérios de inclusão foram: humanos e animais que realizaram exercício físico durante a gestação, e como exclusão destes, os estudos que não mensurarem os parâmetros do exercício físico. Os desfechos primários incluídos foram análises na placenta, entre eles histomorfometria, parâmetros de crescimento, expressão de mRNA ou proteína, níveis hormonais, atividade enzimática e exames de imagem. As repercussões maternas e fetais foram consideradas como desfechos secundários, dentre eles: avaliação de peso corporal, peso de órgãos, comprimento fetal, pressão arterial materna, Índice de Apgar, níveis séricos de glicose e insulina, gordura corporal e outros.

5.2 Questões Éticas

O estudo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) (Anexo A), número do processo 0059/2018, visando garantir o cuidado e manejo ético dos animais utilizados na experimentação seguindo as normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

5.3 Animais

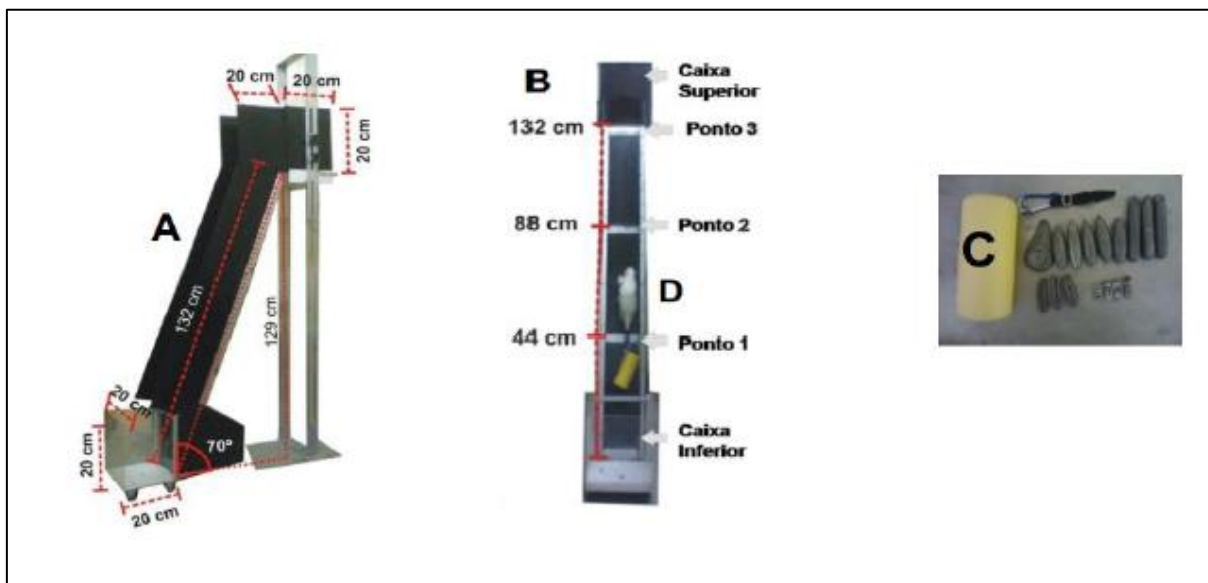
Foram utilizadas 21 ratas albinas da linhagem Wistar provenientes da colônia do Departamento de Nutrição da UFPE. Os critérios adotados para a escolha das ratas foram: não apresentarem parentesco familiar, possuir idade entre 60 e 70 dias, apresentar peso entre 180 e 200 gramas e ser nulípara. Estes cuidados foram adotados a fim de minimizar possíveis influências fisiológicas e genéticas nos resultados. Os animais foram mantidos em biotério de experimentação, com temperatura de $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, em ciclo 12/12h [ciclo claro (20:00 às 08:00 h) e ciclo escuro (08:00 às 20:00 h)] e livre acesso à água e alimentação. Todas as manipulações foram realizadas durante o ciclo escuro. Os animais foram submetidos a um período de adaptação de uma semana. Após este período os animais foram colocados em gaiola padrão de biotério feita de polipropileno (33x40x17cm). Para o monitoramento do ciclo estral das ratas foi realizado o esfregaço vaginal, e no período estro as fêmeas foram colocadas para acasalar na proporção uma fêmea para um macho. Houve um controle de paternidade onde cada macho só foi utilizado duas vezes para cada grupo experimental. Para o diagnóstico do estado de prenhez, foi realizado o esfregaço vaginal para visualização da presença de espermatozoides na cavidade vaginal (MARCONDES; BIANCHI; TANNO, 2002). Após a confirmação da gestação as ratas foram separadas dos machos e alojadas individualmente em gaiolas, continuaram a ter livre acesso a água e a dieta padrão do biotério. As ratas foram sacrificadas antes do parto no 20º dia de gestação.

5.4 Programa de Treinamento Resistido

O programa de treinamento resistido diário em escada de Antonio-Santos (2016) foi adaptado em diferentes intensidades para a população de ratas durante os períodos pré-gestacional e gestacional. Os efeitos do treinamento foram avaliados até o 20º dia de gestação. As ratas foram divididas aleatoriamente entre as que foram submetidas a manipulações (teste de capacidade de carregamento máximo e treinamento físico resistido) e as ratas do Grupo Controle (n=6).

O treinamento foi realizado em uma escada (Figura 4), desenvolvida pelo nosso grupo (ANTONIO-SANTOS *et al.*, 2016b), com 132 cm e 87 degraus de metal e angulação mantida em 70° entre a base da escada e o solo. As ratas devem subir a extensão da escada com uma sobrecarga progressiva fixada em sua cauda. O suporte para fixar a carga na cauda da rata consistiu em uma fita para fixação (formada por uma fita semi-elástica com um mosquetão na ponta) e um recipiente cilíndrico para o anexo das cargas (Figura 4C).

Figura 4. Aparato de treinamento.



(A) Visão lateral (escada com altura: 129 cm; largura: 20 cm; comprimento: 132 cm; com 87 degraus e 1 cm entre os degraus). (B) Visão frontal, descrição dos pontos onde a rata foi colocada (caixa inferior transparente, ponto 1 a 44 cm da base, ponto 2 a 88 cm da base, ponto 3 a 132 cm da base e caixa superior escura). (C) O suporte para fixação de carga consiste em uma fita para fixação (formada por uma fita semi-elástica com um mosquetão na ponta) e um recipiente onde as cargas foram colocadas. (D) Rato subindo a escada com sobrecarga fixa em sua cauda. Fonte: ANTONIO-SANTOS *et al.*, 2016b.

Todas as ratas submetidas às manipulações foram adaptadas ao aparato de treinamento durante 5 dias de acordo com o protocolo (ANTONIO-SANTOS *et al.*, 2016b), ainda no período de treinamento pré-gestacional. O estímulo usado para as ratas subirem a escada foi um leve toque com a ponta dos dedos na região dorsal do animal entre as patas posteriores. No dia seguinte ao final do período de adaptação, todas as ratas foram submetidas a um teste de capacidade de carregamento máximo (HORNBERGER; FARRAR, 2004), para estimar a sobrecarga máxima e acompanhar o ganho de força ao longo das semanas de treinamento (ANTONIO-SANTOS *et al.*, 2016b).

No primeiro teste de capacidade de carregamento máximo, inicialmente as ratas subiram com 75% sobrecarga do seu peso corporal (HORNBERGER; FARRAR, 2004). Após cada subida de sucesso, houve um intervalo de 120 segundos e foi adicionado 30 gramas na sobrecarga até o animal realizar uma tentativa falha. Após 3 falhas consecutivas, a última sobrecarga com a qual o animal conseguiu subir foi registrada e considerada como máxima. Na determinação da capacidade de carregamento máxima das semanas subsequentes, as primeiras subidas foram realizadas com 80% e 100% da sobrecarga máxima da semana anterior e em seguida adicionados 30 gramas conforme indicado acima. Os intervalos entre as subidas, em todos os testes de capacidade de carregamento máximo, foram mantidos em 120

segundos (ANTONIO-SANTOS *et al.*, 2016b). As ratas do Grupo Não-Treinado (NT, n=4) foram submetidas somente aos testes de capacidade de carregamento máximo com o objetivo de avaliar a influência da realização do teste sobre as características maternas e placentárias. As ratas dos grupos Controle e Não-Treinado foram transportadas para o mesmo local durante o período de treinamento e não tiveram acesso a água ou comida.

Antes da gestação, todas as ratas dos grupos treinados foram submetidas ao programa de treinamento resistido diário em escada a fim de serem consideradas fisicamente ativas antes do período gestacional. O programa de treinamento resistido antes da gestação consistiu na realização de 7 a 9 subidas, 5 dias por semana, durante 3 semanas, cada subida permite 10 a 16 movimentos alternados. A intensidade da sessão foi mantida em 80% da sobrecarga máxima. O tempo de descanso entre as subidas foi mantido em 90 segundos.

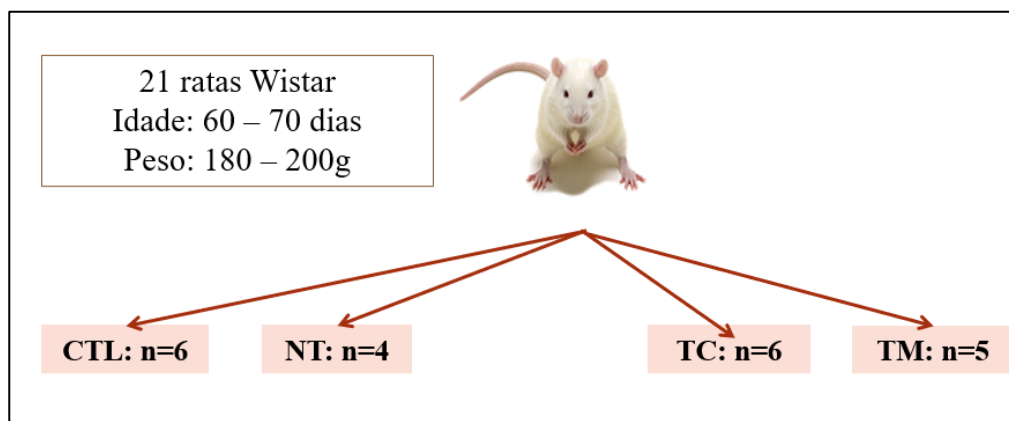
Após a confirmação da gestação, as ratas deram continuidade ao programa de treinamento resistido iniciado no período pré-gestacional, admitindo a carga máxima do último teste (pré-gestacional) como a carga inicial para o período gestacional. A intensidade do treinamento foi ajustada para cada semana de gestação, de acordo com o teste de carregamento máximo, e isso permitiu a divisão em dois grupos de treinamento distinto:

- Grupo Treinado Constante (TC, n=6): Treinou durante as 3 semanas gestacionais a 80% da sobrecarga máxima.
- Grupo Treinado Misto (TM, n=5): Treinou na 1ª semana a 50% da sobrecarga máxima, na 2ª semana a 80% da sobrecarga máxima e na 3ª semana a 50% da sobrecarga máxima.

Todas as ratas dos grupos treinados encerraram o protocolo de treinamento no 5º dia da terceira semana, aos 20 dias de gestação. Todas as sessões de treinamento e testes de capacidade de carregamento máximo iniciaram 5 horas após o início do ciclo escuro.

Considerando todas as manipulações do treinamento resistido. O experimento contou com os seguintes grupos experimentais (Figura 5).

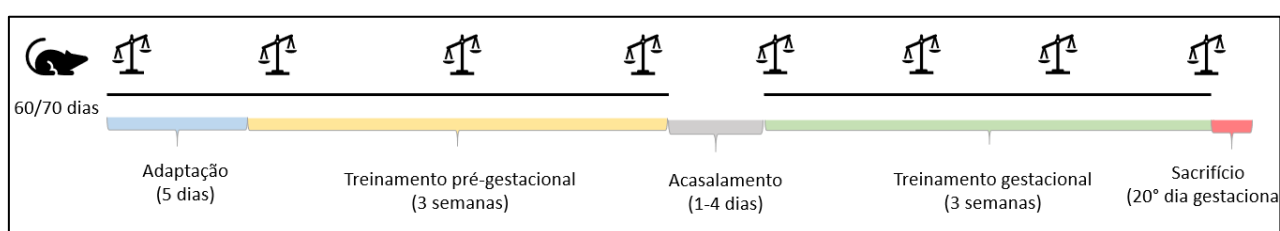
Figura 5. Grupos experimentais.



Fonte: A autora, 2021.

O desenho experimental de treinamento e manipulações das ratas está disposto na Figura 6.

Figura 6. Desenho experimental.



Fonte: A autora, 2021.

5.5 Avaliação de Peso Corporal

O peso corporal das ratas foi avaliado semanalmente durante os períodos de adaptação, treinamento pré-gestacional e gestação, sempre antes do teste de sobrecarga máxima. Foi utilizada uma balança eletrônica digital – Marte, modelo S-1000, com capacidade máxima de 1000g e sensibilidade de 0,01g. Para avaliação do percentual de ganho de peso será utilizada a fórmula: $\%GP = [\text{peso do dia(g)} \times 100 / \text{Peso do 1º dia (g)}] - 100$ (BAYOL *et al.*, 2004). Todas as avaliações foram realizadas entre 12h e 12h30.

5.6 Coleta de Amostras

As ratas gestantes foram sacrificadas no 20º dia de gestação por meio de decapitação. O binômio placenta-feto foi retirado. Os fetos foram avaliados para determinação do sexo através da distância ano-genital, que compreende o espaço entre o ânus e a genitália. Foi considerada fêmea o feto que possuiu menores distâncias ano-genital (O'MALLEY, 2005). Posteriormente, os fetos e as placentas foram pesados em balança eletrônica semi-analítica –

Marte, modelo AD-330, com capacidade máxima de 1000g e sensibilidade de 0,001g. A eficiência placentária foi calculada pelo quociente do peso em gramas do feto pelo peso em grama da placenta (Peso fetal/ Peso placentário) (MEIRELLES *et al.*, 2017).

O tecido adiposo branco da cavidade abdominal das fêmeas gestantes foi retirado e pesado em balança eletrônica semi-analítica – Marte, modelo AD-330, com capacidade máxima de 1000g e sensibilidade de 0,001g.

5.7 Análises Estatísticas

Os dados foram analisados estatisticamente através do software GraphPad Prism 9® (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). Inicialmente foi utilizado o teste *Shapiro-Wilk* para determinar se os dados apresentam distribuição normal. Para as análises de porcentagem de ganho de peso corporal (pré-gestacional e gestacional); peso e porcentagem de gordura; análise de feto (sem considerar o sexo) e placenta foi utilizado o teste ANOVA *one-way* com pós-teste de Tukey. Para as análises de evolução do peso corporal e da carga máxima, nos períodos pré-gestacional e gestacional, foi utilizado o teste ANOVA *two-way* com medidas repetidas (treinamento x semanas de treinamento) com pós-teste de Tukey. Para as análises dos fetos e placentas considerando o sexo foi utilizado o teste ANOVA *two-way* (treinamento x sexo) com pós-teste de Tukey. Os dados foram apresentados em média $\pm$ S.E.M. Foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

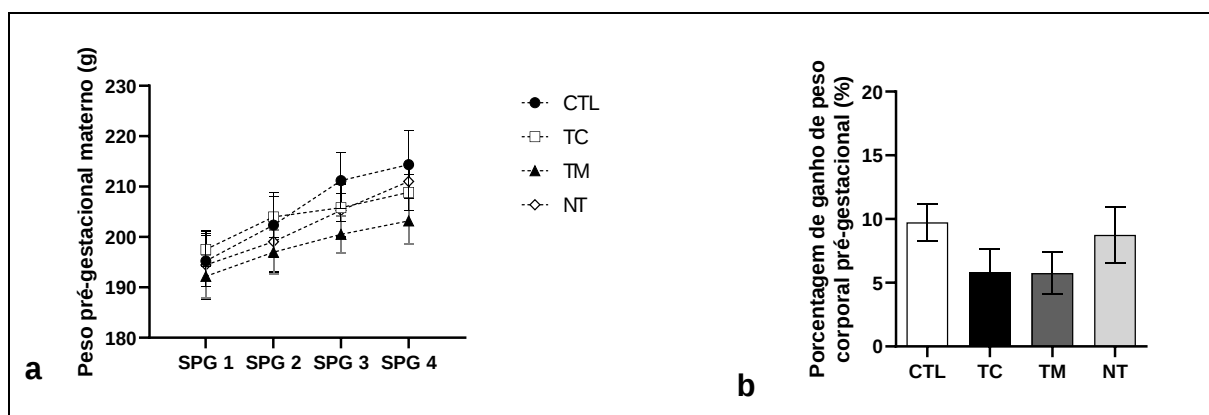
6.1 Artigo de revisão sistemática

A revisão sistemática oriunda desta dissertação está no Apêndice B, redigida de acordo com as normas previstas pela Revista *Sports Medicine*.

6.2 Repercussões do treinamento resistido em escada

Em relação ao peso corporal, durante o período de treinamento pré-gestacional, o teste ANOVA *two-way* mostrou que houve influência das semanas de treinamento no aumento do peso corporal pré-gestacional de cada grupo ($p < 0,0001$). No entanto, o pós-teste não mostrou diferenças entre os grupos ($p > 0,05$, Semana pré-gestacional 1 (SPG1): CTL 195,2 $\pm$ 5,06; TC 197,5 $\pm$ 3,28; TM 192,2 $\pm$ 4,21; NT 194,5 $\pm$ 6,68; Semana pré-gestacional 2 (SPG2): CTL 202,4 $\pm$ 6,38; TC 204 $\pm$ 4,05; TM 197 $\pm$ 4,34; NT 199,1 $\pm$ 5,97; Semana pré-gestacional 3 (SPG3): CTL 211,2 $\pm$ 5,50; TC 205,8 $\pm$ 2,77; TM 200,5 $\pm$ 3,70; NT 205,3 $\pm$ 5,26; Semana pré-gestacional 4 (SPG4): CTL 214,3 $\pm$ 6,71; TC 208,8 $\pm$ 3,51; TM 203,2 $\pm$ 4,53; NT 211 $\pm$ 3,23, valores em g) (Figura 7a). A Figura 7b mostra que não houve diferença entre os grupos na porcentagem do ganho de peso corporal durante o treinamento pré-gestacional ($p = 0,2784$; CTL 9,74 $\pm$ 1,46, TC 5,81 $\pm$ 1,85, TM 5,76 $\pm$ 1,63, NT 8,75 $\pm$ 2,19, em %).

Figura 7. Evolução do peso corporal durante o treinamento pré-gestacional



(a) Peso corporal e (b) porcentagem de ganho de peso corporal durante adaptação e treinamento pré-gestacional (SPG 1, 2, 3, 4 = Semana pré-gestacional 1, 2, 3, 4). Ratas treinaram diariamente em escada durante três semanas (Treinado Constante (TC) (n=6), Treinado Misto (TM) (n=5)). Não-treinado (NT) (n=4) realizou apenas o teste máximo. Controle (CTL) (n=6) não treinou. Dados apresentados em média $\pm$ erro padrão da média. (a) ANOVA *two-way* com medidas repetidas, pós-teste de Tukey, (b) ANOVA *one-way*, pós-teste de Tukey.

Fonte: A autora, 2021.

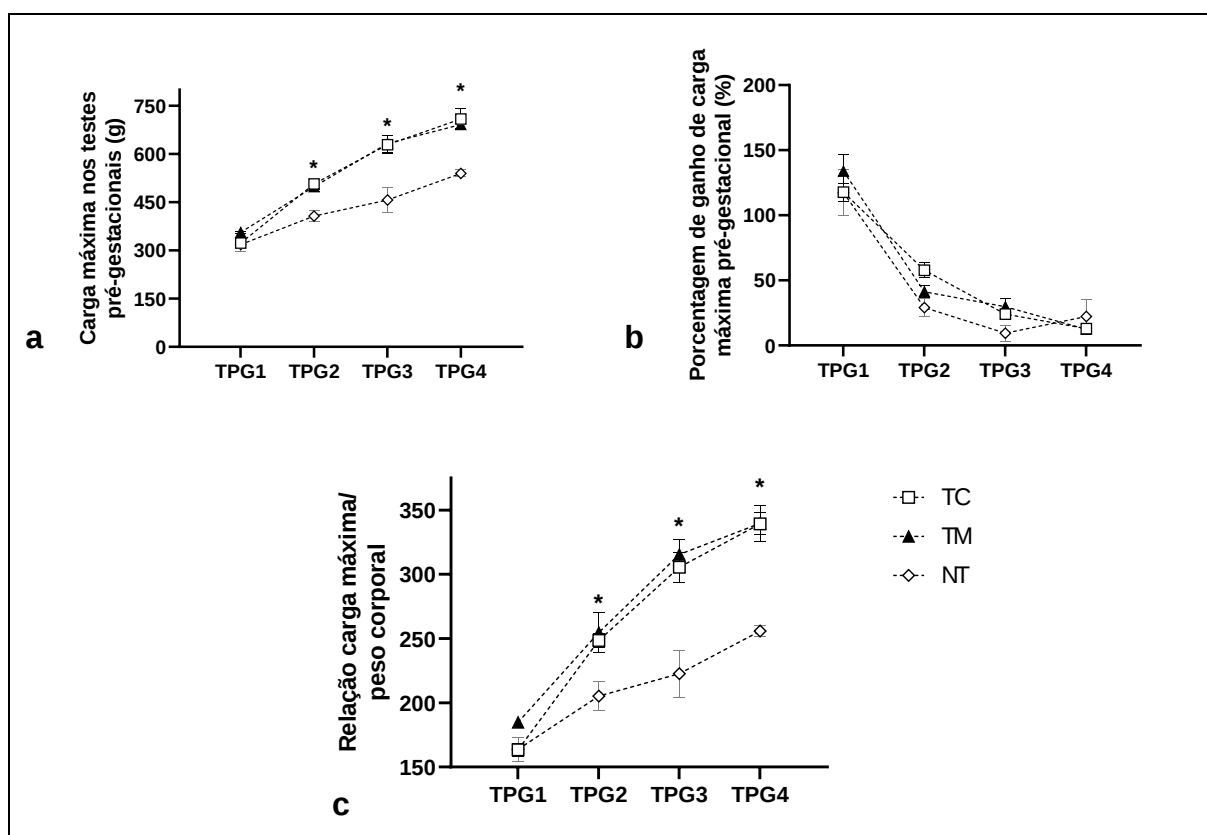
Em relação carga máxima carregada pelas ratas durante o teste máximo, foi observada influência das semanas de treino (tempo) ($p < 0,0001$) e do treinamento ($p < 0,001$) (Figura 8a). No primeiro teste do período pré-gestacional (TPG1) não houve diferença entre os grupos

($p>0,05$; TC $232,1\pm13,78$; TM $337\pm19,19$ e NT $318,3\pm20,87$, em g). Nos testes consecutivos, os grupos TC e TM tiveram valores maiores que o grupo NT (TPG2: $p<0,05$; TC $507,2\pm16,55$; TM $475\pm26,59$; NT $407,3\pm18,36$; TPG3: $p<0,0001$; TC $629,3\pm27,41$; TM $612,4\pm28,68$; NT $457,3\pm39,67$; TPG4: $p<0,001$; TC $708,8\pm31,83$; TM $683,6\pm12,19$; NT $539,8\pm1,99$, valores em g).

A porcentagem de aumento da carga máxima nos testes máximos pré-gestacional sofreu influência das semanas de treino ($p<0,0001$) e do treinamento ($p<0,01$) (Figura 8b). Contudo, no pós-teste, não foram observadas diferenças entre os grupos ($p>0,05$; TPG1: TC $117,8\pm6,86$; TM $133,9\pm4,44$ e NT $118,3\pm12,54$; TPG2: TC $57,76\pm5,77$; TM $41,33\pm4,4$ e NT $28,69\pm4,86$; TPG3: TC $24,10\pm3,76$; TM $29,81\pm6,20$ e NT $12,42\pm5,36$; TPG4: TC $12,98\pm4,06$; TM $12,35\pm3,99$ e NT $19,68\pm9,63$, valores em %).

A relação da carga máxima carregada pelo peso corporal no período pré-gestacional sofreu influência das semanas de treino ($p<0,0001$) e do treinamento ($p<0,001$) (Figura 8c). No TPG1, não houve diferença entre os grupos ($p>0,05$; TC $163,4\pm5,15$; TM $175,4\pm9,70$; NT $163,7\pm9,41$). No entanto, durante os testes consecutivos os grupos TC e TM apresentaram valores superiores ao do grupo NT ($p<0,05$; TPG2: TC $248,5\pm5,37$; TM $242,2\pm17,19$; NT $205,1\pm11,35$; TPG3: $p<0,0001$; TC $305,5\pm11,63$; TM $305,4\pm13,49$, e NT $222,7\pm18,29$; TPG4: $p<0,0001$; TC $339,4\pm14,20$; TM $336,9\pm7,37$; NT $255,8\pm4,09$, em número absoluto).

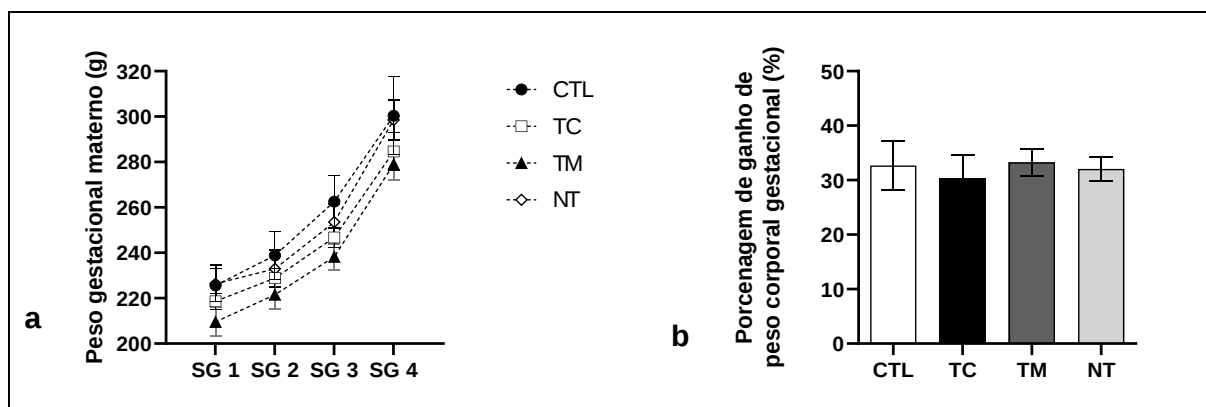
Figura 8. Evolução da carga máxima atingida nos testes máximos semanais no período pré-gestacional.



(a) Carga máxima atingida em gramas, (b) porcentagem de aumento da carga máxima, e (c) relação carga máxima/peso corporal. Ratas treinaram diariamente em escada durante três semanas (Treinado Constante (TC) (n=6), Treinado Misto (TM) (n=5)). Não-treinado (NT) (n=4) realizou apenas o teste máximo pré-gestacional (TPG1, TPG2, TPG3, TPG4). Controle (CTL) (n=6) não treinou. Dados apresentados em média $\pm$ erro padrão da média. ANOVA two-way com medidas repetidas, pós-teste de Tukey $p < 0,05$. *. vs Não-treinado. $p < 0,05$. Fonte: A autora, 2021.

Em relação ao treinamento durante o período gestacional, o peso corporal sofreu influência das semanas de treino ($p < 0,0001$). Contudo o pós-teste não apontou diferença entre os grupos (Figura 9a)(Semana gestacional 1 (SG1): CTL $225,7 \pm 7,23$; TC $218,7 \pm 3,42$; TM $209,6 \pm 6,36$ e NT $226,3 \pm 8,44$; SG2: CTL $238,8 \pm 10,49$; TC $228,8 \pm 4,24$; TM $221,6 \pm 6,39$ e NT $233 \pm 8,18$; SG3: CTL $262,5 \pm 11,78$; TC $246,8 \pm 4,23$; TM $238,2 \pm 5,56$ e NT $253,6 \pm 7,83$; SG4: CTL $300,3 \pm 17,20$; TC $284,6 \pm 8,50$; TM $279 \pm 6,95$; e NT $298,5 \pm 8,68$, valores em g). A Figura 9b mostra que não houve diferença entre os grupos na porcentagem do ganho de peso corporal durante o treinamento gestacional ($p = 0,9455$; CTL $32,70 \pm 4,43$; TC $30,30 \pm 4,27$; TM $33,27 \pm 2,42$ e NT $32,05 \pm 2,24$, valores em %).

Figura 9. Evolução do peso corporal durante o treinamento gestacional.

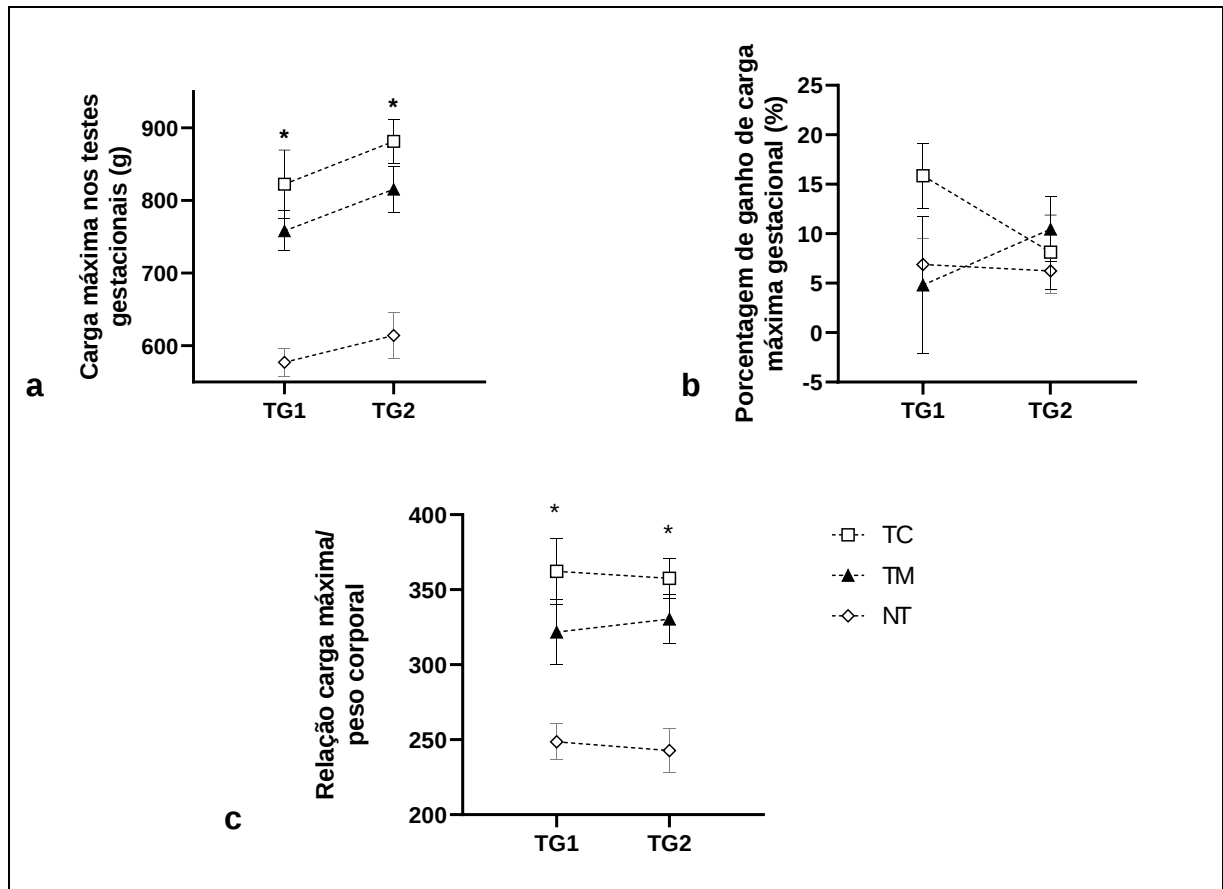


(a) Peso corporal e (b) porcentagem de ganho de peso corporal durante adaptação e treinamento gestacional. Ratas treinaram diariamente em escada durante três semanas (Treinado Constante (TC) (n=6), Treinado Misto (TM) (n=5)). Não-treinado (NT) (n=4) realizou apenas o teste máximo. Controle (CTL) (n=6) não treinou. Dados apresentados em média $\pm$ erro padrão da média. (a) ANOVA *two-way* com medidas repetidas, pós-teste de Tukey, (b) ANOVA *one-way*, pós-teste de Tukey.

Fonte: A autora, 2021.

A carga máxima carregada no período gestacional sofreu influência das semanas de treino ($p < 0,001$) e do treinamento ($p < 0,001$) (Figura 10a). Os grupos TC e TM apresentaram valores superiores ao grupo NT (TG1: $p < 0,05$; TC $822,7 \pm 46,76$; TM $716 \pm 47,25$; e NT $577 \pm 19,68$; TG2: $p < 0,05$; TC $881,7 \pm 30,17$; TM $786 \pm 38,37$; NT $614 \pm 32,23$, valores em g). Não houve influência do treinamento ($p = 0,2158$) nem das semanas de treino ($p = 0,8285$) na que porcentagem de ganho de carga máxima (Figura 10b) (TG1: TC $15,85 \pm 3,26$; TM $4,81 \pm 6,90$; e NT $6,88 \pm 2,63$; TG2: TC $8,12 \pm 3,76$; TM $10,47 \pm 3,26$; e NT $6,23 \pm 2,32$, valores em %). A relação carga máxima pelo peso corporal sofreu influência do treinamento gestacional ($p < 0,0021$). Os grupos TC e TM apresentaram valores superiores ao grupo NT em ambos os testes (Figura 9c) (TG1: $p < 0,05$; TC $362,2 \pm 21,87$; TM $321,7 \pm 21,73$; e NT $248,6 \pm 11,90$; TG2: $p < 0,001$; TC $357,7 \pm 13,22$; TM $330,4 \pm 16,37$; NT $242,8 \pm 14,79$, em número absoluto).

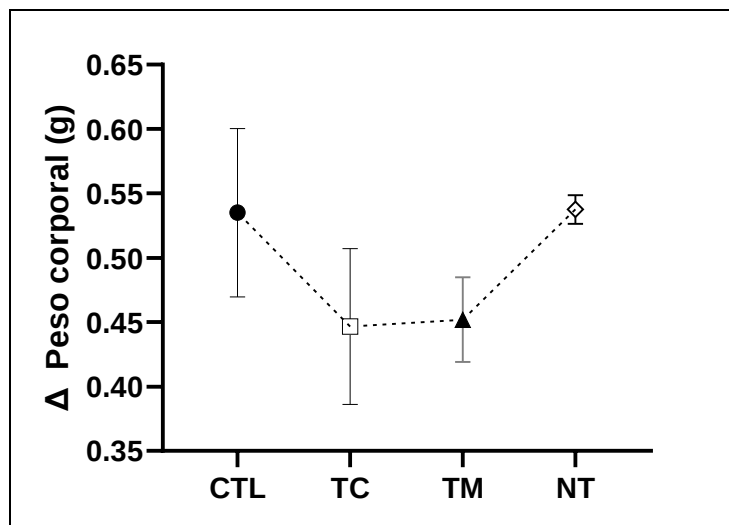
Figura 10. Evolução da carga máxima atingida nos testes máximos semanais no período gestacional.



(a) Carga máxima atingida em gramas, (b) porcentagem de aumento da carga máxima, e (c) relação carga máxima/peso corporal. Ratas treinaram diariamente em escada durante três semanas (Treinado Constante (TC) (n=6), Treinado Misto (TM) (n=5)). Não-treinado (NT) (n=4) realizou apenas o teste máximo gestacional (TG1 e TG2). Controle (CTL) (n=6) não treinou. Dados apresentados em média $\pm$ erro padrão da média. ANOVA two-way com medidas repetidas, pós-teste de Tukey $p < 0,05$. *. vs Não-treinado. $p < 0,05$.

Fonte: A autora, 2021.

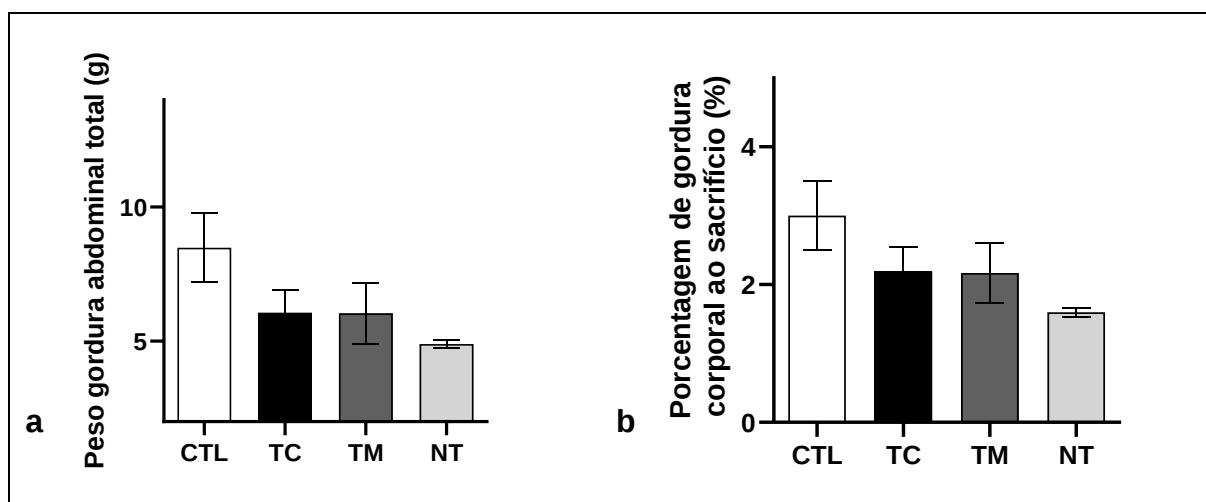
Em relação ao delta peso corporal ((Peso final – Peso inicial)/Peso inicial) não foram observadas diferenças entre os grupos ($p = 0,4809$; CTL $0,53 \pm 0,06$; TC $0,45 \pm 0,06$; TM $0,45 \pm 0,03$; NT $0,54 \pm 0,01$, em g) (Figura 11)

Figura 11. Delta peso corporal materno.

Δ Peso corporal. Ratas treinaram diariamente em escada durante três semanas (Treinado Constante (TC) (n=6), Treinado Misto (TM) (n=5)). Não-treinado (NT) (n=4) realizou apenas o teste máximo. Controle (CTL) (n=6) não treinou. Dados apresentados em média $\pm$ erro padrão da média. $p < 0,05$, teste ANOVA *one way* com medidas repetidas, pós teste de Tukey.

Fonte: A autora, 2021.

Em relação a repercussão do treinamento resistido sobre a adiposidade materna, não foram observadas diferenças entre os grupos no peso do tecido adiposo total ($p = 0,6364$; CTL $8,48 \pm 1,28$; TC $6,07 \pm 0,85$; TM $6,04 \pm 1,14$; NT $4,89 \pm 0,14$, em g) (Figura 12a) nem na porcentagem de gordura corporal total materna (Figura 12b) ($p = 0,4733$; CTL $3,00 \pm 0,49$; TC $2,18 \pm 0,35$; TM $2,16 \pm 0,43$; NT $1,59 \pm 0,06$, valores em %).

Figura 12. Peso do tecido adiposo materno no 20º dia de gestação.

(a) Peso da gordura abdominal total e (b) porcentagem de gordura corporal ao sacrifício. Ratas treinaram diariamente em escada durante três semanas (Treinado Constante (TC) (n=6), Treinado Misto (TM) (n=5)). Não-treinado (NT) (n=4) realizou apenas o teste máximo. Controle (CTL) (n=6) não treinou. Dados apresentados em média $\pm$ erro padrão da média. $p < 0,05$, teste ANOVA *one way* com medidas repetidas, pós teste de Tukey.

Fonte: A autora, 2021.

Analizamos uma possível modulação do treinamento resistido sobre repercussões fetais e placentárias. Inicialmente, em relação a complicações durante a gestação, não ocorreram abortamentos ou partos prematuros em nenhum dos grupos experimentais. Foi observada a presença de um feto reabsorvido em uma rata do grupo Controle e em outra do grupo TC (dados não apresentados). Considerando todos os fetos independente do sexo e suas respectivas placentas associadas, o número de fetos ($p=0,4986$), peso placentário ($p=0,2827$), peso fetal ($0,1871$) e eficiência placentária ($p=0,0919$) não apresentaram diferenças entre os grupos (Tabela 2).

Para analisarmos se o treinamento poderia apresentar efeitos diferentes a depender do sexo dos fetos, todas as análises mostradas acima foram refeitas considerando o fator sexo (Tabela 3). A análise do Anova *two-way* também não encontrou nenhuma influência do treinamento, nem do sexo, nem interação entre os fatores para as variáveis estudadas ($p>0,05$).

Tabela 2. Número de fetos, peso placentário e fetal, e eficiência placentária.

	Controle	Treinado Constante	Treinado Misto	Não-treinado
Número de fetos totais	10,67±0,76 (n=64)	9,50±0,92 (n=57)	9,80±1,07 (n=49)	11,25±0,63 (n=45)
Peso placenta (g)	0,57±0,02 (n=26)	0,58±0,02 (n=27)	0,59±0,02 (n=16)	0,63±0,03 (n=11)
Peso fetal (g)	3,92±0,19 (n=62)	4,10±0,09 (n=57)	3,63±0,19 (n=47)	3,99±0,11 (n=45)
Eficiência placentária	6,82±0,50 (n=27)	7,02±0,19 (n=27)	5,70±0,37 (n=16)	6,44±0,21 (n=19)

Número de fetos, peso placentário e fetal e eficiência placentária de fetos de ratas que treinaram diariamente em escada durante três semanas (Treinado Constante (TC) (n=6), Treinado Misto (TM) (n=5)). Não-treinado (NT) (n=4) realizou apenas o teste máximo. Controle (CTL) (n=6) não treinou. Dados apresentados em média ± erro padrão da média. ANOVA *one way*, pós teste de Tukey.

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 3. Número de fetos, peso placentário e fetal, e eficiência placentária por sexo.

	Controle	Treinado Constante	Treinado Misto	Não treinado
Número de fetos				
<i>Macho</i>	6,17±0,83 (n=36)	5,00±0,85 (n=30)	5,00±0,89 (n=23)	4,75±1,25 (n=19)
<i>Fêmea</i>	4,50±0,80 (n=26)	4,50±0,67 (n=27)	4,80±0,58 (n=24)	6,50±0,64 (n=26)
Peso placenta (g)				
<i>Macho</i>	0,53±0,03 (n=18)	0,60±0,03 (n=14)	0,58±0,04 (n=8)	0,60±0,05 (n=7)
<i>Fêmea</i>	0,60±0,03 (n=9)	0,56±0,02 (n=13)	0,61±0,03 (n=8)	0,63±0,03 (n=12)
Peso fetal (g)				
<i>Macho</i>	6,17±0,83 (n=37)	5,00±0,85 (n=30)	5,00±0,89 (n=25)	4,75±1,25 (n=19)
<i>Fêmea</i>	4,50±0,81 (n=27)	4,50±0,67 (n=27)	4,80±0,58 (n=24)	6,50±0,64 (n=26)
Eficiência placentária				
<i>Macho</i>	6,40±0,69 (n=17)	7,21±0,22 (n=14)	6,02±0,49 (n=8)	6,06±0,30 (n=7)
<i>Fêmea</i>	7,05±0,70 (n=8)	6,82±0,32 (n=13)	5,37±0,56 (n=8)	6,66±0,28 (n=12)

Número de fetos, peso placentário e fetal e eficiência placentária de fetos machos e fêmeas de ratas que treinaram diariamente em escada durante três semanas (Treinado Constante (TC) (n=6), Treinado Misto (TM) (n=5)). Não-treinado (NT) (n=4) realizou apenas o teste máximo. Controle (CTL) (n=6) não treinou. Dados apresentados em média ± erro padrão da média. ANOVA two way, pós teste de Tukey.

Fonte: A autora, 2021.

7 DISCUSSÃO

As recomendações de exercício durante a gestação preconizam a prática de exercício moderado e regular, evitando altas intensidades nos períodos iniciais (primeiro trimestre em humanos) e finais (terceiro trimestre em humanos) a fim de não gerar prejuízos para a gestante ou feto (SAVVAKI *et al.*, 2018). Nosso estudo modulou a intensidade do treinamento durante a gestação, em um grupo a intensidade foi predominantemente moderada, seguindo as recomendações das diretrizes de redução no início e no final da gestação (primeira semana: 50% da CM; segunda semana: 80% da CM, terceira semana: 50% da CM). Contudo, no grupo Treinado Constante, foi utilizada uma intensidade alta de treinamento durante toda a gestação (primeira a terceira semanas: 80% da CM). Independente da modulação da intensidade de treinamento gestacional (misto/moderada ou constante/alta intensidade) não houve partos prematuros, natimortos ou abortamentos. A evolução ponderal, a porcentagem de ganho de peso corporal e o acúmulo de tecido adiposo na região abdominal das ratas não diferiram entre os grupos. Quando avaliada as adaptações ao TR foi visto que as ratas, independente da intensidade de treinamento, foram capazes de aumentar a capacidade de carregamento máximo a partir da segunda semana de treinamento pré-gestacional até a última semana de treino gestacional. O número de fetos, peso fetal, peso da placenta e eficiência placentária também não sofreram influências do treinamento resistido.

O ganho de peso corporal durante a gestação é um fator extremamente importante para a saúde materna e desenvolvimento feto-placentário, devido a isto o acompanhamento desta medida é imprescindível (KERKHOF; HOKKEN-KOELEGA, 2012). O ganho excessivo de peso corporal durante a gestação está relacionado com o aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis na mãe e na vida adulta do feto, em contrapartida, a restrição alimentar está relacionada com o nascimento de neonatos com baixo peso (KERKHOF; HOKKEN-KOELEGA, 2012). No presente trabalho, observamos que o TR não modificou o ganho de peso corporal materno. Resultados análogos a este foram vistos em estudos que utilizaram outros protocolos de exercícios. Um estudo que avaliou os efeitos do HIIT durante a gestação, variando a intensidade do exercício entre 50 a 90% do $VO_{2máx}$ mostrou que não houve alteração no peso materno (SONGSTAD; KASPERSEN; DRAG, 2015). A natação (com sobrecarga de 5% do peso corporal, durante 10 min por dia), e outros estudos que avaliaram o exercício voluntário durante a gestação não mostraram alteração no peso corporal materno (FARIDY; SANII; THLIVERIS, 1989; JONES *et al.*, 1992; SONG *et al.*, 2020). Estes

resultados são semelhantes a uma pesquisa do nosso grupo de estudos que utilizou o mesmo protocolo de treinamento em escada, no entanto, a amostra era composta por ratos Wistar machos que mantiveram o ganho de peso corporal sem diferir do grupo controle (ANTONIO-SANTOS *et al.*, 2016a).

Alguns mecanismos podem estar relacionados com a alteração do peso corporal, como mudanças no comportamento alimentar e na composição corporal. Um estudo do nosso grupo de pesquisa que investigou o exercício voluntário em esteira, mostrou que ratas gestantes mais ativas (5-15km/dia) tiveram maior ingesta calórica e maior ganho de peso corporal (FRAGOSO *et al.*, 2020). Hormônios metabólicos como, insulina e leptina, além de hormônios gestacionais como hPL, prolactina e estrogênio são responsáveis por aumentar a ingestão de alimentos e absorção de nutrientes durante a gestação (MCNAMARA; KAY, 2011). Uma revisão mostrou que o exercício voluntário, em esteira motorizada (leve ou alta intensidade), e natação aumentam o consumo de ingestão calórica em ratas, com um aumento transitório quando comparado aos grupos destreinados (TITCHENAL, 1981). Portanto, a manutenção do peso corporal em nossas ratas pode estar relacionada a mudanças no comportamento alimentar que podem ser objeto de investigação em trabalhos futuros. A manutenção do peso corporal também pode ser justificada devido às mudanças na composição corporal, uma vez que o TR é capaz de gerar ganhos hipertróficos, onde a massa muscular é mais pesada do que a massa gorda (FLECK; KRAEMER, 2017). No entanto, nosso trabalho também não mostrou diferença na massa gorda dos grupos experimentais.

Uma alteração característica do período gestacional é o aumento das reservas de gordura (SILVA *et al.*, 2015). Hipóteses sugerem que o aumento da gordura durante a gestação é devido à necessidade do acúmulo de reservas energéticas para suprir momentos de jejum prolongado durante a gravidez e lactação (DREHMER, 2010). A manutenção do percentual de gordura nos grupos treinados podem ser justificada devido a este processo de acúmulo de gordura comum à gestação (LÓPEZ-LUNA; MUÑOZ; HERRERA, 1986). Um estudo que avaliou os efeitos do exercício em esteira desde o período pré-gestacional até o 18º dia de gestação (10-14m/min, 40min/ dia, 3x na semana; 1º semana: 40%, 2º semana: 65%, 3º semana: 50% do VO₂máx) em camundongos (C57BL/6J) mostrou aumento no tecido adiposo marrom, nenhuma alteração no tecido adiposo gonadal e diminuição do tecido adiposo inguinal (SON *et al.*, 2019). Além disso, os reservatórios de gordura são responsáveis por fornecer energia para mãe e o feto, para facilitar a transferência feto-placentária, no

decorrer da gestação é comum um aumento das concentrações plasmáticas de lipídios (FUCHS; ELLINGER, 2004).

O TR foi capaz de aumentar carga máxima carregada durante o período pré-gestacional e gestacional. Vale ressaltar que mesmo com a alteração da intensidade de treinamento, os valores continuaram aumentados nos testes gestacionais em comparação ao grupo NT. Estas repercussões oriundas do treinamento resistido são o resultado do estímulo que compreende desde a carga suportada, o número de subidas e o intervalo de descanso entre elas (HORNBERGER; FARRAR, 2004). No presente estudo, as ratas foram submetidas a um protocolo de treinamento resistido em escada durante 5 dias na semana, a uma intensidade de 50-80% da carga máxima, e intervalos de 24 horas entre as sessões de treinamento. Tal protocolo parece induzir adaptações fisiológicas adequadas para gerar aumento na capacidade de carregamento máximo durante a gestação sem resultar no comprometimento da mesma. Não temos, em nosso conhecimento, resultados acerca das adaptações do TR no organismo de ratas gestantes. Porém, em humanos, o TR durante a gestação com intensidade moderada (2 séries de 15 repetições; de 5 exercícios, cadeira extensora, *leg press*, puxada pronada, cadeira flexora, abdominais; com intervalo de 2 minutos; 2 vezes por semana) gerou aumento de força e resistência muscular (O'CONNOR, *et al.*, 211).

A placenta é um órgão primordial durante a gestação, responsável por transferir nutrientes, oxigênio e resíduos metabólicos entre a circulação fetal e materna (BURTON; JAUNIAUX, 2015). Além disso, ela é responsável por sintetizar hormônios que regulam a gestação, possui papel imunológico e de proteção para o feto (BURTI *et al.*, 2006). Uma característica importante de se avaliar é o peso placentário, pois este se relaciona com a idade e ganho de peso maternos (CARVALHO; NASCIMENTO, 2006). Placentas muito pequenas prejudicam a transferência do oxigênio, resultando em hipóxia fetal, que desencadeia aumento nas concentrações de lactato e hematócrito no plasma (MELLOR, 1983). Enquanto, placentas grandes demais tendem a competir com o feto, absorvendo mais nutrientes para si mesmas ao invés de transferir (WILSON; FORD, 2001). Deve haver uma boa proporcionalidade entre placenta e feto (WILSON; FORD, 2001). Este é avaliado pela eficiência placentária, calculada pela relação peso corporal do feto dividido pelo peso da placenta, que diz respeito ao quanto a placenta é capaz de sustentar o crescimento fetal, ou seja, o quanto ela transfere de nutrientes para o feto (WILSON; FORD, 2001). Contudo, as placentas mais eficientes são aquelas que apresentam menor peso placentário e maior peso fetal (WILSON; FORD, 2001).

O peso placentário não sofreu alteração devido a prática do TR e não variou de acordo com o sexo fetal. O peso da placenta é influenciado pelo metabolismo materno, estudos com gestantes com hipertensão, ou diabetes mostraram uma redução no peso placentário e consequentemente fetos com baixo peso ao nascer (DIAS; RUDGE; TRINDADE, 2001; SANTOS, 2006). Placentas muito grande ou demasiadamente pequenas, em sua maioria estão relacionadas anormalidades fetais (SANTOS, 2006). Estudos com exercícios vigorosos como o HIIT, e outros estudos com moderados, como caminhada, exercício em esteira motorizada e voluntário materno também não observaram alteração do peso placentário (TURGUT *et al.*, 2005; SONGSTAD; KASPERSEN; DRAG, 2015; FRAGOSO *et al.*, 2020) A prática de exercícios físicos durante a gestação parece não alterar o desenvolvimento macroscópico placentário.

Em nosso estudo, a eficiência placentária também não foi alterada pelo TR. Porém, mesmo não havendo diferença estatística entre os grupos, o treinamento constante foi o que apresentou maior valor da eficiência placentária, inferindo que o treinamento resistido vigoroso não gera malefícios para o desenvolvimento fetal. O exercício voluntário materno antes e durante a gestação foi capaz de diminuir o peso da placenta e consequentemente, aumentar a eficiência placentária (GILBERT *et al.*, 2012b). Enquanto estudos que avaliaram o exercício físico de forma estruturada, como HIIT, natação, ou esteira motorizada não foram capazes de mostrar alterações neste escore (VOLPATO *et al.*, 2015; SONGSTAD; KASPERSEN; DRAG, 2015; MANGWIRO *et al.*, 2018).

O peso ao nascer é um importante parâmetro de desenvolvimento fetal, através dele é possível avaliar as condições de saúde do feto, o baixo peso ao nascer é relacionado a maior mortalidade infantil e morbidade neonatal e infantil (TOURINHO; REIS, 2013). Enquanto, a macrosomia fetal é associada a outros prejuízos, dentre eles asfixia neonatal, parto prematuro, aspiração de mecônio, e a longo prazo, crescimento fetal inadequado e doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta (TOURINHO; REIS, 2013). Nosso estudo não mostrou diferença entre os grupos experimentais quando avaliado o peso fetal. Este achado corrobora com vários estudos que manipularam o treinamento durante a gestação, dentre eles caminhada, exercício voluntário materno, em esteira motorizada, HIIT e natação (SONGSTAD; KASPERSEN; DRAG, 2015; BARZANJEH *et al.*, 2016; FRAGOSO *et al.*, 2020; SON *et al.*, 2019). A placenta produz diversos hormônios, dentre eles, GHRH, hPGH IGF-1 e IGF-2 que são responsáveis por regular o crescimento fetal e placentário (MCNAMARA; KAY, 2011). O IGF-2 é o principal fator de crescimento para o

desenvolvimento embrionário, enquanto o IGF-1 está relacionado com o peso ao nascer (MCNAMARA; KAY, 2011). No entanto, a atividade destes hormônios é influenciada por outros, como por exemplo, tiroxina, cortisol e insulina (MCNAMARA; KAY, 2011).

O peso corporal do feto também pode ser influenciado por sua composição corporal. O exercício voluntário materno durante a gestação não influenciou o peso do tecido adiposo subcutâneo em fetos (SONG *et al.*, 2020). A natação antes e durante a gestação (120min/dia, 5 vezes na semana, durante 9 semanas) e o exercício em esteira motorizada (20m/min, 20min/dia, durante 19 dias) não alteraram o comprimento dos fetos (DE RESENDE E SILVA ABATE *et al.*, 2012; TURGUT *et al.*, 2005). Alguns estudos mostraram que o exercício durante a gestação foi capaz de diminuir o peso de órgãos fetais, ou não alterar. O exercício em esteira antes e durante a gestação (30m/min, 1h/dia, 5 dias/semana, com 10° de inclinação) não alterou o peso do cérebro, coração, fígado e rins dos fetos (HOUGHTON *et al.*, 1997). Outro estudo que usou o mesmo protocolo de exercício em esteira motorizada diminuiu o peso do coração, fígado e rins dos fetos (HOUGHTON *et al.*, 2000).

O desenvolvimento sexual inicia-se durante a fertilização a partir da determinação do sexo cromossômico do zigoto que ocorre através da interação de genes, fatores transcricionais, hormônios e receptores hormonais (DOMENICE *et al.*, 2002). Em relação aos fetos, avaliamos o número e o peso dos fetos por sexo. Ambos não foram alterado pelo TR, corroborando com estudos que avaliaram o exercício voluntário materno (JONES *et al.*, 1992), e exercício em esteira em diferentes protocolos, com inclinação ou não, duração entre 15-60 min, e frequência entre 3-5x na semana (GILBERT *et al.*, 1979; GARRIS *et al.*, 1985; JONES *et al.*, 1992; MOTTOLA *et al.*, 1993; TURGUT *et al.*, 2005; MOTTOLA *et al.*, 2007). O exercício físico pode ativar respostas específicas no feto fêmea ou macho, como por exemplo, um estudo mostrou que o exercício em esteira durante a gestação aumenta os níveis de IGF-1 apenas na placenta das fêmeas (MANGWIRO, *et al.*, 2018a). No entanto, ainda não se sabe se o exercício físico é capaz de influenciar a determinação sexual dos fetos.

Nosso protocolo de experimentos contou com a presença de um grupo que realizou apenas os testes máximos semanais (grupo Não treinado, NT). Nossos resultados demonstram que essa sessão aguda de exercício de alta intensidade não trouxe repercussões para a mãe, o feto ou desenvolvimento da placenta. No entanto, não podemos descartar que a realização aguda de exercício sem a periodização e possibilidade de adaptação do organismo possa trazer prejuízos osteoarticulares para as mães. É sabido que durante a gestação há mudanças osteoarticulares, alterações na postura, aparecimento do hormônio relaxina, produzido pela

placenta e corpo lúteo, que justifica essas mudanças musculoarticulares (MACLENNAN, 1981). A relaxina afrouxa a sínfise púbica, atua de forma autócrina e parácrina aumentando a angiogênese, fluxo sanguíneo e crescimento placentário (MCNAMARA; KAY, 2011). Estas alterações no sistema musculoesquelético podem ter suas respostas alteradas devido a prática do exercício físico, uma vez que o EF durante a sua realização altera o fluxo sanguíneo e pode estar relacionado com o aumento de angiogênese (OLFERT *et al.*, 2010).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho mostrou, através da revisão sistemática, que os diferentes tipos de exercício físico durante a gestação são capazes de gerar diferentes respostas sobre a mãe, placenta e feto. Não houve um consenso entre os resultados nem mesmo quando o protocolo de treinamento era o mesmo. Porém, a grande maioria dos estudos mostraram que os exercícios que diminuíram o peso da placenta tiveram um aumento da eficiência placentária, juntamente com aumento do peso fetal. A maioria dos estudos não mostrou influência do exercício físico sobre o ganho de peso materno ou percentual de gordura. Ao que parece a prática do exercício físico durante a gestação é segura para a mãe e desenvolvimento feto-placentário.

Na parte experimental da dissertação, foi observado que a prática do treinamento resistido, independente da intensidade, durante a gestação é segura para a rata gestante e não traz prejuízos para o desenvolvimento feto-placentário. Não observamos presença de abortamentos, nascimentos prematuros, ou natimortos, e nem diferenças significativas quanto à proporção de reabsorções nos grupos experimentais estudados. O treinamento resistido mostrou-se capaz de aumentar sobrecarga máxima nas ratas gestantes.

Nosso estudo experimental foi o primeiro a modular a intensidade do treinamento resistido durante a gestação. Como perspectivas futuras pretendemos compreender o comportamento do TR durante a gestação associado a uma dieta hiperlipídica-hipercalórica. Ademais, estas evidências podem fomentar novas pesquisas que manipulem o treinamento resistido de forma vigorosa durante a gestação a fim de sanar a escassez de estudos que avaliem este tipo de treinamento no período gestacional e suas repercussões a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- ABATE, D. T. R. S. *et al.* Exercise-Training Reduced Blood Pressure and Improve Placental Vascularization in Pregnant Spontaneously Hypertensive Rats –Pilot Study. **Fetal And Pediatric Pathology**, [S.L.], v. 31, n. 6, p. 423-431, 16 abr. 2012.
- AGUIAR, A. F. *et al.* Efeitos do treinamento físico sobre a resistência mecânica do terço proximal do fêmur de ratos. **Acta Ortopédica Brasileira**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 245-249, 2010.
- ANTONIO-SANTOS, J. *et al.* Resistance Training Alters the Proportion of Skeletal Muscle Fibers but Not Brain Neurotrophic Factors in Young Adult Rats. **Journal Of Strength And Conditioning Research**, [S.L.], v. 30, n. 12, p. 3531-3538, dez. 2016.
- BARAKAT, R.; LUCIA, A.; RUIZ, J. R. Resistance exercise training during pregnancy and newborn's birth size: a randomised controlled trial. **International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 1048-1057, 28 jul. 2009.
- BARAKAT, R.; PERALES, M. Resistance Exercise in Pregnancy and Outcome. **Clinical Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 591-599, set. 2016.
- BARZANJEH, S. *et al.* Effect of Cigarette Smoke Exposure and Exercise on Abortion, Placental Vascularization, Human Chronic Gonadotropin Hormone and Birthweight. **Biosciences, Biotechnology Research Asia**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 1829-1834, 25 set. 2016.
- BAUER, M.K. *et al.* Fetal growth and placental function. **Molecular And Cellular Endocrinology**, [S.L.], v. 140, n. 1-2, p. 115-120, maio 1998.
- BAYOL, S. *et al.* The influence of undernutrition during gestation on skeletal muscle cellularity and on the expression of genes that control muscle growth. **British Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 91, n. 3, p. 331-339, mar. 2004.
- BENTON, M. J.; SWAN, P. D.; WHYTE, M. Progressive Resistance Training During Pregnancy: a case study. **Pm&R**, [S.L.], v. 2, n. 7, p. 681-684, jul. 2010.
- BOMPA, T. O. Theory and methodology of training: the key to athletic performance, 3ed edn, **Dubuque**, IA:Kendall/Hunt. Booth, D. 1990.
- BRIANA, D. D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. **European Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 160, n. 3, p. 337-347, mar. 2009.
- BROLIO, M. P.; AMBRÓSIO, C. E.; FRANCIOLLI, A. R. A barreira placentária e sua função de transferência nutricional. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 34, n. 4, p. 222-232, 2010.
- BURTI, J. S. *et al.* Adaptações fisiológicas do período gestacional. **Fisioterapia Brasil** [S.L.], v. 7, n. 5 375-380. 2006.

BURTON, G. J.; FOWDEN, A. L.; THORNBURG, K. L. Placental Origins of Chronic Disease. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 96, n. 4, p. 1509-1565, out. 2016.

BURTON, G. J.; JAUNIAUX, E. What is the placenta? **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 213, n. 4, p. 61-64, out. 2015.

BUTTE, N. F. *et al.* Composition of gestational weight gain impacts maternal fat retention and infant birth weight. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 189, n. 5, p. 1423-1432, nov. 2003.

CARVALHO, R. L. A.; NASCIMENTO, L. F. C. O peso da placenta como uma das variáveis preditoras para o peso ao nascer. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.] v. 24, n.4, p. 310-315. 2006.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise and physical fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. **Public Health Reports**, [S.L.], v. 100, n. 126–131, 1985.

CETIN, I. *et al.* Fetal nutrition: a review. **Acta Paediatrica**, [S.L.], v. 94, p. 7-13, 2 jan. 2007.

CREWS, D. P. Phenotypic plasticity: functional and conceptual approaches. **American Journal Of Human Biology**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 124-125, 2004.

DAMASCENO, D. C. *et al.* Diabetic Rats Exercised Prior to and During Pregnancy. **Reproductive Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 730-738, 21 nov. 2012.

BARROS, M. C. *et al.* Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 203, n. 6, p. 561-566, dez. 2010.

BIRSNER, M. L.; GYAMFI-BANNERMAN, C. Committee on Obstetric Practice Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. **ACOG COMMITTEE OPINION** Number, v. 804, n. 804, p. 178–188, 2015.

DI BIASE, N. *et al.* Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 115-126, fev. 2019.

DIAS, R.; RUDGE, M. V. C.; TRINDADE, J. C. S. Hipertensão arterial experimental e prenhez em ratas: repercussões no peso da placenta e no índice placentário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 87-91, mar. 2001.

DOMENICE, S. *et al.* Aspectos Moleculares da Determinação e Diferenciação Sexual. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 433-443, ago. 2002.

DONNELLY, L; CAMPLING, G. Functions of the placenta. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 124-127, mar. 2008.

DREHMER, M. Ganho de peso gestacional, desfechos adversos da gravidez e retenção de peso pós-parto. 2010. 233 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

FARIDY, E.; SANII, M. R.; THLIVERIS, J. A. Fetal lung growth: influence of maternal exposure to cold and exercise in rats. **Respiration Physiology**, [S.L.], v. 75, n. 3, p. 309-325, mar. 1989.

FERLAND, S. *et al.* Association Between Physical Activity in Early Pregnancy and Markers of Placental Growth and Function. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada**, [S.L.], v. 35, n. 9, p. 787-792, set. 2013.

FERNANDES, R.A. *et al.*, Placental tissues as sources of stem cells—Review. **Open Journal Of Animal Sciences**, [S.L.], v. 02, n. 03, p. 166-173, 2012.

FLECK, S.; KRAEMER, W. Fundamentos do treinamento de força muscular. **São Paulo: Artmed Editora**, 2017.

FLORIO, P. *et al.*, Placental Stress Factors and Maternal-Fetal Adaptive Response: the corticotropin-releasing factor family. **Endocrine**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 91-102, 2002.

FRAGOSO, J. *et al.*, Maternal physical activity-induced adaptive transcriptional response in brain and placenta of mothers and rat offspring. **Journal Of Developmental Origins Of Health And Disease**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 108-117, 17 jun. 2020.

FUCHS, R.; ELLINGER, I. Endocytic and Transcytotic Processes in Villous Syncytiotrophoblast: role in nutrient transport to the human fetus. **Traffic**, [S.L.], v. 5, n. 10, p. 725-738, 31 ago. 2004.

FURUKAWA, S.; TSUJI, N.; SUGIYAMA, A. Morphology and physiology of rat placenta for toxicological evaluation. **Journal Of Toxicologic Pathology**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 1-17, 2019.

GARRIS, D. *et al.* Effects of exercise on fetal-placental growth and uteroplacental blood flow in the rat. **Biology neonate**, [S.L.], v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 1985.

GICQUEL, C.; LE BOUC, Y. Hormonal regulation of fetal growth. **Hormone Research in Paediatrics**, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 28–33, 2006.

GILBERT, J. *et al.* Exercise training attenuates placental ischemia induced hypertension and angiogenic imbalance in the rat. **Hypertension**, [S.L.] v. 23, n. 1, p. 1–7, 2012a.

GILBERT, J. S. *et al.* Placental and vascular adaptations to exercise training before and during pregnancy in the rat. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [S.L.], v. 303, n. 5, p. 520–527, 2012b.

GILBERT, R. D. *et al.* Placental diffusing capacity and fetal development in exercising or hypoxic guinea pigs. **Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 828–834, 1979.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; SPENCER, H. G. Predictive adaptive responses and human evolution. **Trends in Ecology and Evolution**, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 527–533, 2005.

GUDE, N. M. *et al.* Growth and function of the normal human placenta. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 114, n. 5- 6 SPEC. ISS., p. 397–407, jan. 2004.

HILDE, G. *et al.* Exercise in pregnancy: an association with placental weight? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S.L.], v. 216, n. 2, p. 168.e1-168.e9, 2017.

HORNBERGER, T. A.; FARRAR, R. P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 16–31, 2004.

HOUGHTON, P. E. *et al.* Glycogen Storage in Fetuses of Trained Pregnant Rats. **Canadian Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 384-393, 1 ago. 1997.

HOUGHTON, P. *et al.* Effect of Maternal Exercise on Fetal and Placental Glycogen Storage in the Mature Rat. **Canadian Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 443-452, 1 dez. 2000.

JONES, H. N.; POWELL, T. L.; JANSSON, T. Regulation of Placental Nutrient Transport - A Review. **Placenta**, [S.L.], v. 28, n. 8–9, p. 763–774, 2007.

JONES, M. T. *et al.* Effect of regular voluntary exercise on resting cardiovascular responses in SHR and WKY pregnant rats. **Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 713-720, 1 ago. 1992.

KALISCH-SMITH, J. I. *et al.* Review: Sexual dimorphism in the formation, function and adaptation of the placenta. **Placenta**, [S.L.], v. 54, p. 10–16, 2017.

KERKHOF, G. F.; HOKKEN-KOELEGA, A. C. S. Rate of neonatal weight gain and effects on adult metabolic health. **Nature Reviews Endocrinology**, [S.L.], v. 8, n. 11, p. 689–692, 2012.

KRAEMER, W. J.; FLECK, S. J.; EVANS, W. J. Strength and power training: physiological mechanisms of adaptation. **Exercise and sport sciences reviews**, [S.L.], v. 24, p. 363–397, 1996.

LEDERMAN, S. A. *et al.* Body fat and water changes during pregnancy in women with different body weight and weight gain. **Obstetrics and Gynecology**, [S.L.], v. 90, n. 4, p. 483–488, 1997.

LIU, N. *et al.* Effects of exercise on pregnant women's quality of life: A systematic review. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, [S.L.], v. 242, p. 170–177, 2019.

LÓPEZ-LUNA, P.; MUÑOZ, T.; HERRERA, E. Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. **Life Sciences**, [S.L.], v. 39, n. 15, p. 1389-1393, out. 1986.

MACLENNAN, A. H. Relaxin – A Review. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 195–202, 1981.

MANGWIRO, Y. T. M. *et al.* Maternal exercise in rats upregulates the placental insulin-like growth factor system with diet- and sex-specific responses: minimal effects in mothers born growth restricted. **The Journal Of Physiology**, [S.L.], v. 596, n. 23, p. 5947-5964, 26 jul. 2018a.

MANGWIRO, Y. T. M. *et al.* Maternal exercise and growth restriction in rats alters placental angiogenic factors and blood space area in a sex-specific manner. **Placenta**, [S.L.], v. 74, p. 47-54, dez. 2018b.

MARCONDES, F. K.; BIANCHI, F. J.; TANNO, A. P. Determination of the estrous cycle phases of rats: Some helpful considerations. **Brazilian Journal of Biology**, [S.L.], v. 62, n. 4 A, p. 609–614, 2002.

MAY, L. Cardiac physiology of pregnancy. **Comprehensive Physiology**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 1325–1344, 2015.

MCNAMARA, J. M.; KAY, H. H. Placental Hormones: Physiology, Disease, and Prenatal Diagnosis. **The Placenta: From Development to Disease**, [S.L.], p. 57–65, 2011.

MEIRELES, A. L. F. *et al.* Strength training during pregnancy influences hippocampal plasticity but not body development in neonatal rats. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 279-286, 2021.

MEIRELLES, M. G. *et al.* Qual o papel placentário e materno no desenvolvimento de potros equinos? **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 68–73, 2017.

MELLOR, D. J. Nutritional and placental determinants of foetal growth rate in sheep and consequences for the newborn lamb. **The British veterinary journal**, [S.L.], v. 139, n. 4, p. 307–324, 1983.

MOLITCH, M. E. Pregnancy and Endocrine Disorders. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [S.L.], v. 48, n. 3, p. xv–xvi, 2019.

MOST, J. *et al.* Advances in assessing body composition during pregnancy. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 72, n. 5, p. 645–656, 2018.

MOTTOLA, M. F. *et al.* Training effects on maternal and fetal glucose uptake following acute exercise in the rat. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [S.L.], v. 25, n. 7, p. 841-846, jul. 1993.

MOTTOLA, M. F. *et al.* Cellular accumulation of heat shock protein (Hsp) 72i in fetuses of trained rats. **Cell Stress and Chaperones**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 101–105, 2007.

MOTTOLA, M. F.; ARTAL, R. Fetal and maternal metabolic responses to exercise during pregnancy. **Early Human Development**, [S.L.], v. 94, p. 33–41, 2016.

MUNRO, H. N.; PILISTINE, S. J.; FANT, M. E. The Placenta in Nutrition. **Annual Review of Nutrition**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 97–124, 1983.

NEVES, R. V. P. *et al.* Resistance training in spontaneously hypertensive rats with severe hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 106, n. 3, p. 201–209, 2016.

NORWITZ, E. R.; SCHUST, D. J.; FISHER, S. J. Implantation and the survival of early pregnancy. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 345, n. 19, p. 1400–1408, 2001.

O'CONNOR, P. J. *et al.* Safety and efficacy of supervised strength training adopted in pregnancy. **Journal of Physical Activity and Health**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 309–320, 2011.

O'MALLEY, B. Rats. In: O'MALLEY, B. **Clinical anatomy and physiology of exotic species: structure and function of mammals, birds, reptiles and amphibians**. Philadelphia: [s.n.]. p. 210–224.

OLFERT, I. M. *et al.* Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. **American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, [S.L.], v. 299, n. 4, p. 1059–1067, out. 2010.

OMS. Recomendações da OMS sobre cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez. **Organização Mundial da Saúde**, p. 10, 2016.

OMS. Recomendações sobre a prática de atividade física habitual. **Organização Mundial da Saúde**, 2020.

PARDI, G.; CETIN, I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S.L.], v. 194, n. 4, p. 1088–1099, 2006.

PERALES, M. *et al.* Benefits of aerobic or resistance training during pregnancy on maternal health and perinatal outcomes: A systematic review. **Early Human Development**, [S.L.], v. 94, p. 43–48, 2016.

PETROV FIERIL, K.; GLANTZ, A.; FAGEVIK OLSEN, M. The efficacy of moderate-to-vigorous resistance exercise during pregnancy: A randomized controlled trial. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, [S.L.], v. 94, n. 1, p. 35–42, 2015.

POLLOCK, M.; WILMORE, J. Exercise in health and disease: Evaluation and prescription for prevention and rehabilitation. **Saunders**, [S.L.], v. 2, 1990.

RAMPERSAD, R.; CERVAR-ZIVKOVIC, M.; NELSON, D. M. Development and Anatomy of the Human Placenta. **The Placenta: From Development to Disease**, [S.L.], p. 17–26, 2011.

REIS, F. M. *et al.* Human placenta as a source of neuroendocrine factors. **Biology of the Neonate**, [S.L.], v. 79, n. 3–4, p. 150–156, 2001.

RISE, E.; BØ, K.; NYSTAD, W. Is there any association between abdominal strength training before and during pregnancy and delivery outcome? The Norwegian Mother and Child Cohort Study. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 108–115, 2019.

SANTOS, J. R. A. Diabetes Mellitus Gestacional: Alterações Histopatológicas em Placentas Humanas. 2006. 93 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracajú, 2006.

SAVVAKI, D. *et al.* Guidelines for exercise during normal pregnancy and gestational diabetes: a review of international recommendations American College of Sport Medicine Canadian Society for Exercise Physiology. **Hormones: international journal of endocrinology and metabolism**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 521–529, 2018.

SCHMID, M.; GUILLAUME, F. The role of phenotypic plasticity on population differentiation. **Heredity**, [S.L.], v. 119, n. 4, p. 214–225, 2017.

SCHMIDT, M. D. *et al.* Physical activity patterns during pregnancy in a diverse population of women. **Journal of Women's Health**, [S.L.], v. 15, n. 8, p. 909–918, 2006.

SCHOENWOLF, G. C. *et al.* Larsen: Embriologia humana. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. Cap. 7, Desenvolvimento da pele e anexos; p.181-202.

SILVA, L. S. *et al.* Análise Das Mudanças Fisiológicas Durante a Gestação: Desvendando Mitos. **Revista Faculdade Montes Belos**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1–16, 2015.

SILVEIRA, L. D. R.; DENADAI, B. S. Effect of different intensities of effort on anaerobic glycolysis during continuous and intermittent exercise. **Revista Paulista de Educação Física**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 186, 2002.

SMITH, C. H.; MOE, A. J.; GANAPATHY, V.. Nutrient Transport Pathways Across the Epithelium of the Placenta. **Annual Review Of Nutrition**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 183-206, jul. 1992.

SON, J. S. *et al.* Exercise prevents the adverse effects of maternal obesity on placental vascularization and fetal growth. **The Journal Of Physiology**, [S.L.], v. 597, n. 13, p. 3333-3347, 28 maio 2019.

SONG, L. *et al.* Prenatal exercise reverses high-fat diet induced placental alterations and alters male fetal hypothalamus during late-gestation in rats. **Biology of reproduction**, [S.L.], v. 71, n. 3, p. 305–307, 2020.

SONGSTAD, N. T. *et al.* Effects of High Intensity Interval Training on Pregnant Rats, and the Placenta, Heart and Liver of Their Fetuses. **Plos One**, [S.L.], v. 10, n. 11, p. 335, 13 nov. 2015.

SUNG, K. U. *et al.* Maternal serum placental growth factor and pregnancy associated plasma protein a measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for gestational- age infants: A prospective observational study. **Obstetrics and Gynecology Science**, [S.L.], v. 60, n. 2, p. 154–162, 2017.

TAVARES, R. L. *et al.* Treinamento de força reduz perfil glicêmico de ratos. **Nutrire**. [S.L.], v. 40, n. 1, p. 63–70, 2015.

TITCHENAL, C. A. Exercise and food intake. **Nutrition & Food Science**, [S.L.], v. 81, n. 2, p. 17–20, 1981.

TOURINHO, A. B.; REIS, L. B. D. S. M. Peso ao nascer: uma abordagem nutricional. **Com. Ciências Saúde**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 19–30, 2013.

TURGUT, S. *et al.* Increased plasma levels of growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 in pregnant rats with exercise. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 208, n. 1, p. 75–81, 2005.

VOLPATO, G. T. *et al.* Oxidative stress status and placental implications in diabetic rats undergoing swimming exercise after embryonic implantation. **Reproductive Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 602–608, 2015.

WATSON, E. D.; CROSS, J. C. Development of structures and transport functions in the mouse placenta. **Physiology**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 180–193, 2005.

WEST-EBERHARD, M. J. Developmental plasticity and the origin of species differences. **Systematics and the Origin of Species: On Ernst Mayr's 100th Anniversary**, [S.L.], v. 102, n. 2, p. 69–89, 2005.

WILSON, M.; FORD, P. Comparative aspects of placental efficiency. **Reproduction supplement**, [S.L.], v. 58, p. 223–232, 2001.

ZAVORSKY, G. S.; LONGO, L. D. Exercise guidelines in pregnancy: New perspectives. **Sports Medicine**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 345–360, 2011.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE SUBMISSÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA (PROSPERO)

Effects of different types of physical exercise during pregnancy on placenta development and function: A systematic review of human and animal studies

Thaynan Oliveira, Débora Oliveira, José Antônio Santos, Raquel da Silva Aragão

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

Citation

Thaynan Oliveira, Débora Oliveira, José Antônio Santos, Raquel da Silva Aragão. Effects of different types of physical exercise during pregnancy on placenta development and function: A systematic review of human and animal studies. PROSPERO 2020 CRD42020186092 Available from:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020186092

Review question

What are the effects of different types of physical exercise during pregnancy on the placenta development and function in humans and animals?

Searches

The search will be performed in PubMed, EMBASE, Web of Science and Scopus databases.

The search strategy will include terms relating to describing the intervention and health condition. Combination of MeSH descriptors and other entry terms Physical exercise, Physical activity, Strength training, Strength exercise, Endurance exercise, Endurance training, High-intensity interval training, Resistance training, Resistance exercise, Running, Swimming, Walking, Gymnastics, Yoga, Pilates, Aerobic exercise, Aerobic training, Pregnancy, Gestation, Placenta and Placental. Will be used to construct Boolean operators. There will be no restriction on language or date of publication. The literature search will be conducted in electronic databases by two independent reviewers. In case of disagreement between the independent reviewers during the search process, a third reviewer will mediate.

Types of study to be included

Eligible studies include human studies and animal studies with Physical activity and exercise program during pregnancy relevant to human health.

For human: Experimental and pre-clinical studies

For animal: clinical, case-control and randomized clinical trial studies.

Condition or domain being studied

It is known that the practice of physical exercise during pregnancy can influence maternal health and placental and foetal development. The physical activity and different types of physical exercise (e.g., aerobic, resistance and high intensity interval training) when practiced during pregnancy can promote changes on hormonal, morphologic and gene expression in placenta, consequently impact on maternal and fetal health. These outcomes that are directly related to the intensity and exercise protocol used. We aim to better understand the relationship between different types of exercise practiced during pregnancy with placental outcomes.

Participants/population

Human and animals (e.g. rats, mice, sheep and non-human primates).

Exclusions: Animal and human studies with gestational pathology. Genetically modified animals model studies.

Intervention(s), exposure(s)

Physical activity and exercise program during pregnancy. Will be used as characteristics of the intervention: Type, intensity, volume, interval, intensity control parameters (e.g: heart rate, maximum test) phase and duration of intervention.

Exclusion: Studies that do not measure exercise parameters (e.g. frequency, intensity).

Comparator(s)/control

Pregnant not practicing physical exercise.

Main outcome(s)

Placental outcomes associated with physical activity or exercise program during pregnancy: Histomorphometric and growth parametric, gene/ protein expression, placental hormones levels, enzymatic activity, ultrasound image.

* *Measures of effect*

Not applicable.

Additional outcome(s)

None.

* *Measures of effect*

Not applicable.

Data extraction (selection and coding)

Screening will be done by Two reviewers (TO, DO) independently in electronic databases. A third reviewer (RDSA) will be involved to resolve disagreement. Will be select the relevant publications in phases.

Selection phase: Pre-screening based in title and abstract

Exclusion criteria: 1. Not an original primary study, 2. No intervention during pregnancy.

Selection phase: Full-text

Exclusion Criteria: 1. Studies with any disease, 2. No appropriate control group, 3. Studies that do not measure exercise parameters, 4. No assessment of physical exercise effects on placenta.

Extracted information will include information about:

Full Reference: including author, title and publication year.

Study design:

Human: Number of participants, experimental group, period of pregnancy, type and duration of exercise, intensity, adherence.

Animal: Number of animals in experimental and control groups; Period of pregnancy, exercise type, intensity and duration.

Population:

Human: number of participants, age, body weight, parity, number of fetuses.

Animal: strain and species (Rats, mice, sheep), number of animals, age, body weight, parity, number of fetuses.

Intervention: Type, intensity, volume, interval, intensity control parameters (e.g: heart rate, maximum test) phase and duration of intervention.

Outcome: Placental outcomes: Histomorphometric and growth parametric, gene/ protein expression, placental hormones levels, enzymatic activity, ultrasound image.

Risk of bias (quality) assessment

The risk of bias for studies included in humans will be assessed using the tools proposed by Cochrane's collaborative, Cochrane risk of bias tool for human studies. Animal studies will be assessed using the SYRCLE's Risk of Bias tool for Animal Studies. Two independent researchers will appraise the quality. In case of discrepancies, a third author will mediate.

Strategy for data synthesis

Narrative systematic review without meta-analysis

The data from human and animal studies will be analysed and presented separately.

We will present a descriptive summary of the findings of studies involving the placenta, structured around the species and characteristics of physical exercise.

In humans: type of exercise, phase of pregnancy, intensity, frequency, duration and interval.

In animals: species/strain, type of exercise, phase of pregnancy, intensity, frequency, duration and interval.

Analysis of subgroups or subsets

Subgroup analysis will be based on intervention and population of human and animal studies.

Contact details for further information

Thaynan Oliveira

thaynan.raquel@ufpe.br

Organisational affiliation of the review

Federal University of Pernambuco

www.ufpe.br/

Review team members and their organisational affiliations

Ms Thaynan Oliveira. Federal University of Pernambuco

Ms Débora Oliveira. Federal University of Pernambuco

Dr José Antônio Santos. Federal University of Pernambuco

Dr Raquel da Silva Aragão. Federal University of Pernambuco

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

20 April 2020

Anticipated completion date

26 April 2021

Funding sources/sponsors

None.

Conflicts of interest**Language**

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

05 July 2020

Date of first submission

14 May 2020

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

05 July 2020

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

APÊNDICE B – REVISÃO SISTEMÁTICA

Effects of different types of physical exercise during pregnancy on placenta development and function: a systematic review of human and animal studies

Débora Priscila Lima de Oliveira^{ab}, Thaynan Raquel dos Prazeres Oliveira^{bc}, José Antônio Santos^d, Raquel da Silva Aragão^{bd}

^aPost-Graduate Program in Nutrition. Physical Activity and Phenotypic Plasticity. Universidade Federal de Pernambuco. Brazil

^bUnit of Studies in Nutrition and Phenotypic Plasticity. Department of Nutrition. Universidade Federal de Pernambuco. 50670-901. Recife. Pernambuco. Brazil

^cPost Graduate Program in Nutrition. Health Sciences Center. Universidade Federal de Pernambuco. Recife. Pernambuco. Brazil

^dDepartment of Physical Education and Sports Science Center. CAV. Federal University of Pernambuco. Vitória de Santo Antão. 55608-680. Pernambuco. Brazil

*Address of corresponding author:

Raquel da Silva Aragão

Department of Nursing. CAV. Federal University of Pernambuco (UFPE) – Rua Alto do Reservatório s/n. Bela Vista. 55608-680 – Vitória de Santo Antão - PE. Brazil. Telephone: +55 (081) 35233351. E-mail: raquel.aragao@ufpe.br

Declarations

Funding: Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE), and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Conflicts of interest/Competing interests: The authors declared no conflict of interest.

Availability of data and material: All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Code availability: Not applicable

Abstract

Objective: The objective of this study was to carry out a systematic review that evaluated physical activity and exercise programs and their effects on maternal, placental and fetal parameters in humans and animals. **Methods:** MESHs and entry terms were used in the PubMed, Scopus, Web of Science and EMBase databases in May 2020. The inclusion criteria were: studies with humans and animals, which described the variables for controlling the intensity of physical exercise, presented a group of pregnant women not practicing physical exercise as a comparative group, in humans the clinical, case-control and randomized clinical trial studies, in experimental and pre-clinical animals were included. Two independent reviewers extracted the data and assessed the quality of the included studies. **Results:** Of the 5249 retrieved articles, 28 studies were included, 22 with animals and 6 with humans. Studies with humans evaluated aerobic and concurrent exercise, while articles with animals evaluated only aerobic exercise, including motorized treadmill exercise, voluntary exercise, swimming, walking and HIIT. The effects of different exercises on placental, maternal and fetal outcomes differed, even in identical protocols, and most of them had no adverse effects for the mother or fetus. **Conclusion:** The physical exercise performed during pregnancy, regardless of the type, intensity, frequency and volume, seems to be safe and does not harm the maternal and fetal-placental health of humans and animals.

Introduction

Pregnancy is the period responsible for fetal placental growth (NORWITZ; SCHUST; FISHER, 2001). The placenta is the organ that sustains this growth, it generates maternal-fetal communication, transfers nutrients, gases and metabolic waste, produces hormones and has an immunological function (BURTON; JAUNIAUX, 2015). This period is marked by intense cell proliferation and differentiation, which makes it highly susceptible to environmental factors (GLUCKMAN; HANSON; SPENCER, 2005). The maternal lifestyle is able to predict fetal development (BIRSNER; GYAMFI-BANNERMAN, 2015). Nutrition and physical exercise are associated with maternal weight gain and birth weight (KERKHOF; HOKKEN-KOELEGA, 2012).

Moderate intensity physical exercise is considered safe and beneficial for maternal and fetal health (WHO, 2016). Several guidelines recommend the regular practice of moderate aerobic exercise during pregnancy when there are no obstetric contraindications, other guidelines recommend the association of aerobic exercise with that of strength (SAVVAKI *et al.*, 2018). However, there is still no compilation of information about the repercussions of different types of exercise and their impacts on the placenta of humans and animals.

The objective of this systematic review was to investigate the effects of different types of physical exercise on the placenta of humans and animals and their functioning, in addition to maternal and fetal outcomes.

Material and methods

For the elaboration of this systematic review, the authors followed the recommendations present in the checklist of Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA Statement). Our systematic review was carried out by publication of protocol in PROSPERO CRD42020186092 (International Prospective Register of Systematic Reviews), platform with free access to interested parties.

Search strategy

The search and selection of articles were conducted by two independent reviewers (Lima-Oliveira, D. P. and Oliveira, T. R. P.) and performed in the Web of Science, PubMed, SCOPUS, and EMBASE databases in 15 at May 2020. In searching the databases, the following MESH (Medical Subject Headings) and entry terms were applied: (“physical exercise” OR “physical activity” OR “strength training” OR “strength exercise” OR “endurance exercise” OR “endurance training” OR “high-intensity interval training” OR “resistance training” OR “resistance exercise” OR “running” OR “swimming” OR “walking” OR “gymnastics” OR “yoga” OR “pilates” OR “aerobic exercise” OR “aerobic training” AND “pregnancy” OR “gestation” AND “placenta” OR “placental”. Duplicates were removed from the articles retrieved through the searches. Initially, titles and summaries were screened, following by assessment of full texts for eligibility against our pre-specified inclusion/exclusion criteria. Any disagreements between the researchers were resolved by consulting a third independent reviewer (Silva-Aragão, R.) (Table 1).

Eligibility criteria

The population of interest was limited to pregnant humans and animals of any species practicing physical exercise. Our first outcome included all types of placenta evaluation. Subsequently, articles were searched for information on body weight, body composition, organs weight, weight relations, blood biochemistry, blood pressure, and number of fetuses. There were no year nor language limitations for the inclusion of studies. Articles that did not present the criteria of population eligibility, intervention, comparison, and outcomes were excluded (Table 1).

Data extraction

The data extraction was performed after the complete reading of articles previously selected according to the eligibility criteria by two independent researchers. The third researcher was consulted when there were differences or doubts. The key data were collected, such as names of authors, year of publication, age of beginning of experiments, initial maternal body weight, experimental period and groups, experimental protocol of physical exercise, sample collection period, parameters analyzed in placenta, main results in placenta, in table of animals were added to species and strain. The data were transcribed into a table according to outcomes, these in physical exercise on placenta of humans and animals, or outcomes in maternal and fetal of humans and animals.

Assessment of methodology quality

The evaluation of methodological quality of studies in animals included in this systematic review was performed using the tool known as SYRCLE risk of bias (RoB). The tool was applied individually to the articles included and independently by the reviewers. The SYRCLE RoB consists of ten questions related to random sequence generation, baseline characteristics, allocation concealment, random housing, blinding of participants and personnel, random outcome data, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting, and other bias. These questions were judged as having high, uncertain, or low RoB. The Kappa test was applied after this phase to measure the level of agreement in the assessment of RoB between the first and

second reviewers. The information from this step was synthesized through a figure obtained with Review Manager software version 5.3, also used in the elaboration of study flowchart (Fig.1).

The assessment of risk of bias in humans were carried out by 2 independent reviewers (Lima-Oliveira, D. P. and Oliveira, T. R. P.), using the Cochrane Collaboration's "Risk of bias" tool. Study bias were conducted as either: "unclear", "low", or "high" risk for the following criteria: random sequence generation, allocation concealment, blinding, incomplete data, selective outcome reporting, and other bias. When the assessment of the bias has caused controversy, there was need for discussion with a third reviewer (Silva-Aragão, R). The information from this step was synthesized through a figure obtained with Review Manager software version 5.3.

Results

During the first stage in searching the electronic databases (Web of Science, PubMed, SCOPUS, and EMBASE) a total of 5249 articles were found. Subsequently, 752 duplicates were removed. A total of 4497 articles had titles and abstracts screened from which 4411 articles were eliminated because they did not address the eligibility criteria (Table 1) in the title and abstract. Full text was read in 86 articles, with the being excluded 58 articles through the exclusion criteria (Table 1). All articles found were published in English. The steps of conducting the research are described in the flowchart below (Fig.1).

Assessment of quality of studies

The evolution of RoB applied between the reviewers resulted in Kappa=0,913, classified as substantial level of agreement for articles with animals (Fig. 2). All studies reported randomizing the animals. In relation to the baseline characteristics, three articles did not report the baseline characteristics of their subjects in the text. None of the articles recorded the procedure for blinding the allocation of animals to groups. The researchers responsible for data collection were not reported in any of included articles. No article was clear about randomization in accommodation or selection of animals for collection of results. Finally, other types of risks of bias were identifier in one article for chart error.

The evolution of RoB applied between the reviewers resulted in Kappa=0,610, classified as substantial level of agreement for articles with humans (Fig. 3). Four studies reported animal randomization. Regarding allocation secrecy, four articles did not inform you in the text. Two studies did not present part of the analyzes they proposed to carry out. Participants were not blind due to the type of intervention. In three articles, information is not clear about blinding for data analysis.

Methodological profile of studies

A total of 28 articles were included. In humans, 6 studies were included that evaluated the effect of physical exercise during pregnancy, 3 articles evaluated the effect of aerobic exercise (Aerobic exercise program: treadmill, step aerobics, stair stepper, with intensity between 55-65% of Maximum oxygen volume (VO₂ max), and frequency between 3-5 days for week (CLAPP *et al.*, 2000; CLAPP *et al.*, 2002) and running (BERGMANN; ZYGMUNT; CLAPP, 2004)) and another 3 evaluated the effect of concurrent exercise (aerobic exercise program combined with resistance exercise, with frequency between 3-4 days for week, and duration between 45-60 minutes for day (PRICE; AMINI; KAPPELER, 2012; RAMÍREZ-VÉLEZ *et al.*, 2013;

BARAKAT *et al.*, 2018). Information on training protocols is detailed in Table 2. In animals (Table 3), 22 studies were included, 12 articles analyzed the effect of physical exercise before and during pregnancy, 10 articles evaluated the effect of physical exercise exclusively during pregnancy. The types of exercises evaluated were high intensity interval training (HIIT) (n=1), walking (n=1), swimming (n=4), voluntary exercise on wheels (n=5), exercise on treadmill (n=11). Motorized treadmill exercise protocols vary between a speed of 9.8 - 30m / min, inclination between 0-10 °, duration of 15-60min, for 5-6 days a week. The swimming was carried out with depth between 10-40cm, average temperature of 32 ° C, lasted between 10-60min, for 5 days a week. The characteristics of each exercise of protocol are detailed in Table 3. The species included were porcine: Pig (n=1), and this type of rodents: Guinea pig (n=1), Sprague-Dowley (n=10), Wistar-Kyoto (n=5), Wistar (n=4), and C57BL/6J (n=1).

Main results on placenta

Humans studies:

The effects of aerobic exercise were analyzed through histological analyzes that indicated an increase in placental villi related to the practice of physical exercise (CLAPP *et al.*, 2000; CLAPP *et al.*, 2002; BERGMANN; ZYGMUNT; CLAPP, 2004). The placental volume was greater in two of these studies (CLAPP *et al.*, 2000; CLAPP *et al.*, 2002), however, diverged in relation to placental growth, where one increased (CLAPP *et al.*, 2000) and the other decreased (CLAPP *et al.*, 2002). Concurrent exercise during pregnancy resulted in decreased placental weight in one article (RAMÍREZ-VÉLEZ *et al.*, 2013) and did not differ in the other two studies (PRICE; AMINI; KAPPELER, 2012; BARAKAT *et al.*, 2018). Other placental parameters were analyzed, such as placental efficiency and antioxidant activity, are described in Table 2.

Animals studies:

Only one study with pigs assessed the effect of walking during pregnancy (HARRIS *et al.*, 2013) which resulted in increased umbilical blood flow and no significant difference in placental weight. The effects of HIIT before and during pregnancy in rodents were assessed only one article (SONGSTAD; KASPERSEN; DRAG, 2015). This type of physical exercise showed no difference in placental weight, placental efficiency (fetal weight/ placental weight), antioxidant activity and gene expression.

The effects of swimming on the placenta were evaluated in 4 studies (FARIDY; SANII; THLIVERIS, 1989; DE RESENDE E SILVA ABATE *et al.*, 2012; VOLPATO *et al.*, 2015; BARZANJEH *et al.*, 2016). Swimming was able to reduce placental weight in groups that underwent training during 10 days of gestation or throughout pregnancy (FARIDY; SANII; THLIVERIS, 1989; VOLPATO *et al.*, 2015). Placental thickness was increased, while the number of blood vessels showed no difference with the practice of swimming before and during pregnancy (DE RESENDE E SILVA ABATE *et al.*, 2012), however, training only in the gestational period showed no difference in thickness, but decreased the number of placental vessels (BARZANJEH *et al.*, 2016). Other parameters of placental development were assessed and their results are detailed in Table 3.

Five studies evaluated the effects of maternal voluntary exercise on wheels on the placenta (JONES *et al.*, 1992; GILBERT *et al.*, 2012a; GILBERT *et al.*, 2012b; FRAGOSO *et al.*, 2020; SONG *et al.*, 2020) their protocols and results are described in Table 3. Placental weight was decreased with the practice of wheel

exercise before and during pregnancy (GILBERT *et al.*, 2012b), however, there was no difference in another study that practiced wheel exercise before and during pregnancy (GILBERT *et al.*, 2012a), or only during pregnancy (FRAGOSO *et al.*, 2020). The same training protocol showed different results for placental efficiency (fetal weight / placental weight), one study showed an increase (GILBERT *et al.*, 2012b) and the other decrease (GILBERT *et al.*, 2012a). Two studies evaluated the expression of heat shock proteins (Hsp) in placental tissue, one of them showed increases in the levels of Hsp27 mRNA (protein and antioxidant chaperone), Hsp90 (responsible for cellular processes and pathways) and Hsp60 (transport and refolding of cellular proteins).

Eleven included studies (GILBERT *et al.*, 1979; GARRIS *et al.*, 1985; MOTTOLA *et al.*, 1993; HOUGHTON *et al.*, 1997; HOUGHTON *et al.*, 2000; TURGUT *et al.*, 2005; MOTTOLA *et al.*, 2007; MANGWIRO *et al.*, 2018a; MANGWIRO *et al.*, 2018b; MANGWIRO *et al.*, 2019; SON *et al.*, 2019) used motorized treadmills. Most articles showed a reduction in placental weight (GARRIS *et al.*, 1985; MOTTOLA *et al.*, 1993; HOUGHTON *et al.*, 1997; HOUGHTON *et al.*, 2000; MOTTOLA *et al.*, 2007; MANGWIRO *et al.*, 2018a), and two articles showed no difference (GILBERT *et al.*, 1979; TURGUT *et al.*, 2005). One study showed a decrease in the placenta weight / fetal weight ratio (MOTTOLA *et al.*, 1993), and two others showed no difference (HOUGHTON *et al.*, 2000; MOTTOLA *et al.*, 2007). Three studies showed no difference in the concentration of glycogen in the placenta (HOUGHTON *et al.*, 1997; HOUGHTON *et al.*, 2000; MANGWIRO *et al.*, 2019). The effect of exercise on a motorized treadmill on the morphology of the placenta was evaluated, one of which showed an increase in the labyrinth zone (MANGWIRO *et al.*, 2018a), another vascular decrease branching (MANGWIRO *et al.*, 2018b), and another had no difference (SON *et al.*, 2019). Maternal exercise was responsible for increasing the expression of placental proteins related to fetal growth (IGF-1, IGF-1R and IGF-2) (MANGWIRO *et al.*, 2018a), endothelial development proteins (VEGF) (MANGWIRO *et al.*, 2018b) and decrease in a protein synthesis regulator (mTOR) (MANGWIRO *et al.*, 2019). Three studies assessment expression of miRNA placental regulate various biological events such as cell proliferation, cell cycle, metabolism, showed decrease Let7-f1, Igf2, and increase Igf1r, and Igf2r (MANGWIRO *et al.*, 2018a); decrease miRNA27a, and increase Vegfa, Flt-1, Plgf (MANGWIRO *et al.*, 2018b), decrease Slc38a1, Slc38a4, and increase Slc38a2 (MANGWIRO *et al.*, 2019). Other studies evaluated, placental efficiency, nutrient transport markers, lipid accumulation, inflammatory cytokines, factors regulating angiogenesis, regulator factors of metabolism, their evaluations and results are shown in Table 3.

Main results on mothers

Humans studies:

A study that evaluated the effects of aerobic exercise on maternal parameters, showed that there is no difference in the duration of pregnancy of active pregnant (BERGMANN; ZYGMUNT; CLAPP, 2004). Like aerobic exercise, two studies showed that concurrent exercise did not change the duration of pregnancy in pregnant (PRICE; AMINI; KAPPELER, 2012; RAMÍREZ-VÉLEZ *et al.*, 2013). Another analyzed parameter that showed no difference was the body mass index of active pregnant (RAMÍREZ-VÉLEZ *et al.*, 2013). However, concurrent exercise was able to increase the number of vaginal deliveries, and decreased the number of cesarean deliveries (PRICE; AMINI; KAPPELER, 2012).

Animals studies:

A single study evaluated the effects of walking on maternal behavior and showed that there was a reduction in sitting and posture changes and an increase in standing in active pigs (HARRIS *et al.*, 2013). The only study that assessed the effects of HIIT on maternal parameters showed no difference in body and heart weight (SONGSTAD; KASPERSEN; DRAG, 2015).

The body weight of the swimming rats varied according to the study, one showed a decrease in body weight (DAMASCENO *et al.*, 2012), and another increase in the body weight of rats that practiced swimming from the 11th day of pregnancy (FARIDY; SANII; THLIVERIS, 1989). Swimming was able to increase heart weight in rats that started training on the third day of pregnancy (FARIDY; SANII; THLIVERIS, 1989). Swimming did not affect the number of abortions (BARZANJEH *et al.*, 2016) or glucose serum level (VOLPATO *et al.*, 2015).

A single study of voluntary maternal exercise showed an increase in body weight gain, food consumption and number of fetuses in the very active group (FRAGOSO *et al.*, 2020). The other studies showed no difference in body weight, mean blood pressure and number of fetuses (JONES *et al.*, 1992; GILBERT *et al.*, 2012a; SONG *et al.*, 2020).

Studies with motorized treadmill protocols showed different results in relation to maternal body weight, three studies showed a decrease (MOTTOLA *et al.*, 1993; MOTTOLA *et al.*, 2007; SON *et al.*, 2019), while one study showed no difference (GILBERT *et al.*, 1979). The number of fetuses and resorption has not been changed by exercise (GILBERT *et al.*, 1979; MOTTOLA *et al.*, 1993; TURGUT *et al.*, 2005; MOTTOLA *et al.*, 2007). Other analyzes on maternal parameters were performed, such as food intake, blood plasma glucose and insulin and are described in detail in the table of secondary maternal results (Table 5).

Main results on fetal

Humans studies:

Aerobic exercise was able to increase birth weight, crown-heel length and lean body mass (CLAPP *et al.*, 2000; CLAPP *et al.*, 2002), however, another study differed from these results and showed no difference in birth weight (BERGMANN; ZYGMUNT; CLAPP, 2004). The concurrent exercise was not able to generate changes in birth weight (PRICE; AMINI; KAPPELER, 2012; RAMÍREZ-VÉLEZ *et al.*, 2013; BARAKAT *et al.*, 2018) and Apgar score (PRICE; AMINI; KAPPELER, 2012; BARAKAT *et al.*, 2018).

Animals studies:

The study that investigated walking in pigs showed that there was a reduction in fully formed fetus and there was no difference in fetal weight (HARRIS *et al.*, 2013). HIIT was not able to generate significant changes in fetal body and heart weight (SONGSTAD; KASPERSEN; DRAG, 2015).

Most of the swimming during pregnancy was not able to generate changes in fetal weight (DE RESENDE E SILVA ABATE *et al.*, 2012; VOLPATO *et al.*, 2015; BARZANJEH *et al.*, 2016), only one study showed changes in fetal weight, and differing according to the exercise period, the group that started the exercise during the third day of pregnancy showed an increase, and the group that started on the eleventh day showed a decrease in fetal weight (FARIDY; SANII; THLIVERIS, 1989).

Voluntary maternal exercise, exclusively during pregnancy or before and during pregnancy, in a circle did not show any change in fetal weight (JONES *et al.*, 1992; GILBERT *et al.*, 2012a; FRAGOSO *et al.*, 2020).

The studies that investigated motorized treadmill exercise and its effects on fetal weight differed, four studies showed no difference (GILBERT *et al.*, 1979; MOTTOLA *et al.*, 1993; HOUGHTON *et al.*, 1997; SON *et al.*, 2019). Fetal weight was decreased in three studies (HOUGHTON *et al.*, 2000; TURGUT *et al.*, 2005; MOTTOLA *et al.*, 2007). Fetal weight was increased in two studies (GARRIS *et al.*, 1985; MANGWIRO *et al.*, 2018a). The weight of fetal organs was evaluated in 4 articles, showing a decrease in heart weight (HOUGHTON *et al.*, 2000), a decrease in liver weight (TURGUT *et al.*, 2005), and two other studies showed no difference in the weight of fetal organs (GILBERT *et al.*, 1979; HOUGHTON *et al.*, 1997). Other parameters were analyzed, such as glucose and insulin levels, and subcutaneous fat weight, these results are detailed in Table 5.

Discussion

Evidence has accumulated about the effects of different exposures during pregnancy and the repercussions on the maternal health and adult life of the fetus (NICHOLAS, *et al.*, 2014). Thus, physical exercise has consolidated itself as a potent modulator of maternal and fetal health (ACOG, 2015). Given the great importance of the placenta for gestational development and fetoplacental growth, this is the first study to investigate the different types of physical exercises and their effects on the placenta of humans and animals.

Physical exercise, in general, is able to modulate placental weight between increase or decrease. The studies that showed a decrease in placental weight, in their majority, had an increase in placental efficiency, while the heavier placentas had a decrease in the efficiency measure. Aerobic exercise in humans demonstrated an increase in placental components related to nutrient transfer, while swimming in rats showed a decrease in these. Changes in placental weight resulting from physical exercise affected fetal weight. Most maternal weight gain was reduced due to physical exercise.

The weight of the placenta is influenced by maternal metabolism, studies with pregnant women with hypertension, or diabetes have shown a reduction in placental weight and consequently low birth weight fetuses (DIAS; RUDGE; TRINDADE, 2001; SANTOS, 2006). Placentas too large or too small, mostly fetal abnormalities are related (SANTOS, 2006). The practice of physical exercise can alter maternal metabolism, so physical exercise can generate changes in the weight of the placenta. Placental efficiency is a measure calculated by the fetal body weight ratio divided by the weight of the placenta, which concerns how much the placenta is capable of sustaining fetal growth (WILSON; FORD, 2001).

A single study with C57BL / 6J mice investigated the effects of exercise on treadmill (intensity between 40-65% of VO₂max) showed an increase in placental weight and a decrease in placental efficiency (SON *et al.*, 2019). In addition, this study showed increased nutrients transport markers CD36, and VEGF and VEGF1, which may explain the increase in placental weight, and an increase in HIF1 α that may explain the decrease in placental efficiency. In contrast, ten studies showed decreased placental weight, among them one with humans and concurrent exercise that also showed increased placental efficiency (RAMÍREZ-VÉLEZ *et al.*, 2013); and 9 with animals, two of these increased placental efficiency, among maternal on treadmill, swimming, voluntary exercise (GARRIS *et al.*, 1985; FARIDY; SANII; THLIVERIS, 1989; MOTTOLA *et al.*, 1993; HOUGHTON *et*

et al., 1997; HOUGHTON *et al.*, 2000; MOTTOLA *et al.*, 2007; GILBERT *et al.*, 2012b; VOLPATO *et al.*, 2015; (MANGWIRO *et al.*, 2018a). Another 10 studies, 2 with humans, aerobic and concurrent exercises (PRICE; AMINI; KAPPELER, 2012; BARAKAT *et al.*, 2018); and 8 with animals with walking protocols, voluntary maternal exercise, swimming, on treadmill and HIIT showed that there was no change in placental weight (HARRIS *et al.*, 2013; Gilbert, 1979; JONES *et al.*, 1992; TURGUT *et al.*, 2005; GILBERT *et al.*, 2012a; SONGSTAD; KASPERSEN; DRAG, 2015; BARZANJEH *et al.*, 2016; FRAGOSO *et al.*, 2020).

Swimming, voluntary maternal exercise or on treadmill were able to increase and decrease placental weight. In addition, we can see that similar, or even the same protocols have different results in relation to placental weight. As in the case of the study by GILBERT *et al.*, 2012a and GILBERT *et al.*, 2012b, which present the same protocol of voluntary maternal exercise and different outcomes in relation to placental weight and placental efficiency. Fetal weight also varied under the same exercise on treadmill protocol (HOUGHTON *et al.*, 1997; HOUGHTON *et al.*, 2000). The underlying differences between these observations remain unclear, but the wide variation in the types of exercises, intensity, volume and frequency of training are probably contributing factors. To better understand changes in placental weight, it is necessary to evaluate other parameters, such as placental morphology, quantification of hormones and growth factors that may justify such changes. As an example, a study with exercise on treadmill, which increased placental efficiency, justified due to the increase in the zone of the labyrinth, a region rich in villi, responsible for the exchange of nutrients between the mother and the fetus (MANGWIRO *et al.*, 2018a).

The placental tissue undergoes changes arising from the practice of physical exercise, and the morphology of the placenta may reflect the fetoplacental development. Placental villi are responsible for uniting with blood vessels to transport nutrients from the maternal to the fetal circulation (FURUKAWA; TSUJI; SUGIYAMA, 2019). Aerobic exercise in humans was able to increase placental volume (CLAPP *et al.*, 2000; CLAPP *et al.*, 2002) and chorionic villi (CLAPP *et al.*, 2000; CLAPP *et al.*, 2002; BERGMANN; ZYGMUNT; CLAPP, 2004), which resulted in no change (BERGMANN; ZYGMUNT; CLAPP, 2004), or increased fetal weight (CLAPP *et al.*, 2000; CLAPP *et al.*, 2002).

In animals, swimming (120min / day) was able to increase placental thickness and volume, without changing the number of vessels and fetal weight (DE RESENDE E SILVA ABATE *et al.*, 2012), while the smaller swimming volume (60min / day) did not show any change in placental thickness and fetal weight, and the number of vessels decreased (BARZANJEH *et al.*, 2016). Another swimming study (15-60 minutes / day, 5 times a week) showed a decrease in the labyrinth area and fetal weight (VOLPATO *et al.*, 2015). Only one study with exercise on treadmill (first week: sedentary; second week: 13m / min, during 30 minutes; third week: 11m / min, during 20 minutes) showed a decrease in vascular branching. This change can be justified due to the lack of adaptation to the exercise prior to pregnancy. Apparently, swimming during pregnancy can generate negative changes in the placental tissue, since the reduction of the labyrinth area, together with a smaller number of blood vessels may be related to a lesser transport of nutrients to the fetus. However, the other studies with other types of exercises did not evaluate the placental morphology, so its repercussions remain unknown.

Maternal weight is influenced by gestational hormones, maternal metabolism, and lifestyle, so physical exercise can also generate changes. Maternal weight tends to be increased due to the presence of the fetus, placenta, amniotic fluid and blood, enlargement of the uterus and mammary glands (RENATA LEITE

TAVARES *et al.*, 2015). In addition, there is an increase in fat reserves (RENATA LEITE TAVARES *et al.*, 2015). Hypotheses suggest that the increase in fat during pregnancy is due to the need for the accumulation of energy reserves to supply moments of prolonged fasting during pregnancy and lactation (DREHMER, 2010).

A study that evaluated voluntary maternal exercise showed that the most active rats had a greater gestational weight gain, justified due to a higher food consumption (FRAGOSO *et al.*, 2020). Three animal studies that evaluated the effect of exercise on a motorized treadmill (MOTTOLA *et al.*, 1993; MOTTOLA *et al.*, 2007; SON *et al.*, 2019) and one of swimming (VOLPATO *et al.*, 2015) showed a reduction in maternal weight. Two of these showed no change in the number of fetuses (MOTTOLA *et al.*, 1993; MOTTOLA *et al.*, 2007), and another increased the weight of brown and white inguinal adipose tissue, with no change in food consumption (SON *et al.*, 2019). The control of gestational weight gain, or the reduction of weight gain is a positive impact related to physical exercise, since excessive weight gain during pregnancy is related to the onset of gestational diseases (REFERENCE).

Strengths and limitations

Notably, this review has some strengths. First, the included studies cover humans and different species of animals, maximizing the amount of evidence. Second, we are not limited to one type of physical exercise, we retrieve in the literature the maximum number of studies that investigated different types of exercise, mostly aerobic or concurrent, that used physiological load control and measured the intensity of the exercise. Third, one of the inclusion criteria of the studies was that the exercise was performed safely with the monitoring of a professional, together with the monitoring of the load. However, this review also has limitation. First, the population included in this review was exclusively healthy pregnant women, which may differ from the reality of a large part of the world population, besides the little evidence or almost no information on the long-term effects of the intervention on the health of the mother and fetus. Second, high heterogeneity in the training protocols and results analyzed, which made it difficult to aggregate the data and reach a conclusion. Beyond absence of studies with resistance training in humans and animals and modulation of their intensities.

Conclusion

The different types of physical exercise during pregnancy are capable of generating different responses about the mother, placenta and fetus. There was no consensus between the results even when the training protocol was the same. However, the vast majority of experimental studies showed that exercises that decreased the weight of the placenta had an increase in placental efficiency, along with an increase in fetal weight. Most studies do not affect physical exercise on maternal weight gain or fat percentage. Apparently, the practice of physical exercise during pregnancy is safe for the mother and fetus-placental development.

Acknowledgements: We are grateful to FACEPE and CNPq.

List of abbreviations:

GD: Gestational day

GW: Gestational week

HIIT: High-intensity interval training

IGF-1: Insulin-like growth Factor 1

IGF-2: Insulin-like growth Factor 2

IGF-1R: Insulin-like growth factor receptor 1

mTOR: Mammalian target of rapamycin

NA: Not applicable

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VO_{2max}: Maximum oxygen volume

WK: week

References

ABATE, D. T. R. S. *et al.* Exercise-Training Reduced Blood Pressure and Improve Placental Vascularization in Pregnant Spontaneously Hypertensive Rats –Pilot Study. **Fetal And Pediatric Pathology**, [S.L.], v. 31, n. 6, p. 423-431, 16 abr. 2012.

AGUIAR, A. F. *et al.* Efeitos do treinamento físico sobre a resistência mecânica do terço proximal do fêmur de ratos. **Acta Ortopédica Brasileira**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 245-249, 2010.

ANTONIO-SANTOS, J. *et al.* Resistance Training Alters the Proportion of Skeletal Muscle Fibers but Not Brain Neurotrophic Factors in Young Adult Rats. **Journal Of Strength And Conditioning Research**, [S.L.], v. 30, n. 12, p. 3531-3538, dez. 2016.

BARAKAT, R.; LUCIA, A.; RUIZ, J. R. Resistance exercise training during pregnancy and newborn's birth size: a randomised controlled trial. **International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 1048-1057, 28 jul. 2009.

BARAKAT, R.; PERALES, M. Resistance Exercise in Pregnancy and Outcome. **Clinical Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 591-599, set. 2016.

BARZANJEH, S. *et al.* Effect of Cigarette Smoke Exposure and Exercise on Abortion, Placental Vascularization, Human Chronic Gonadotropin Hormone and Birthweight. **Biosciences, Biotechnology Research Asia**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 1829-1834, 25 set. 2016.

BAUER, M.K. *et al.* Fetal growth and placental function. **Molecular And Cellular Endocrinology**, [S.L.], v. 140, n. 1-2, p. 115-120, maio 1998.

BAYOL, S. *et al.* The influence of undernutrition during gestation on skeletal muscle cellularity and on the expression of genes that control muscle growth. **British Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 91, n. 3, p. 331-339, mar. 2004.

BENTON, M. J.; SWAN, P. D.; WHYTE, M. Progressive Resistance Training During Pregnancy: a case study. **Pm&R**, [S.L.], v. 2, n. 7, p. 681-684, jul. 2010.

BOMPA, T. O. Theory and methodology of training: the key to athletic performance, 3ed edn, **Dubuque**, IA:Kendall/Hunt. Booth, D. 1990.

BRIANA, D. D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. **European Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 160, n. 3, p. 337-347, mar. 2009.

BROLIO, M. P.; AMBRÓSIO, C. E.; FRANCIOLLI, A. R. A barreira placentária e sua função de transferência nutricional. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 34, n. 4, p. 222-232, 2010.

- BUTTE, N. F. *et al.* Composition of gestational weight gain impacts maternal fat retention and infant birth weight. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 189, n. 5, p. 1423-1432, nov. 2003.
- CAPUTO, F. *et al.* Exercício aeróbio: Aspectos bioenergéticos, ajustes fisiológicos, fadiga e índices de desempenho. **Revista Brasileira de Cineantropom. Desempenho Hum**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 94 – 112, 2009.
- CARVALHO, R. L. A.; NASCIMENTO, L. F. C. O peso da placenta como uma das variáveis preditoras para o peso ao nascer. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.] v. 24, n.4, p. 310-315. 2006.
- CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise and physical fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. **Public Health Reports**, [S.L.], v. 100, n. 126–131, 1985.
- CETIN, I. *et al.* Fetal nutrition: a review. **Acta Paediatrica**, [S.L.], v. 94, p. 7-13, 2 jan. 2007.
- CLAPP, J. F. *et al.* Beginning regular exercise in early pregnancy: Effect on fetoplacental growth. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 183, n. 6, p. 1484–1488, 2000.
- CLAPP, J. F. *et al.* Continuing regular exercise during pregnancy: Effect of exercise volume on fetoplacental growth. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 186, n. 1, p. 142–147, 2002.
- CREWS, D. P. Phenotypic plasticity: Functional and conceptual approaches. **American Journal of Human Biology**, v. 17, n. 1, p. 124–125, 2005.
- DAMASCENO, D. C. *et al.* Diabetic Rats Exercised Prior to and During Pregnancy. **Reproductive Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 730-738, 21 nov. 2012.
- BARROS, M. C. *et al.* Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 203, n. 6, p. 561-566, dez. 2010.
- DI BIASE, N. *et al.* Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 115-126, fev. 2019.
- DIAS, R.; RUDGE, M. V. C.; TRINDADE, J. C. S. Hipertensão arterial experimental e prenhez em ratas: repercussões no peso da placenta e no índice placentário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 87-91, mar. 2001.
- DOMENICE, S. *et al.* Aspectos Moleculares da Determinação e Diferenciação Sexual. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 433-443, ago. 2002.
- DONNELLY, L; CAMPLING, G. Functions of the placenta. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 124-127, mar. 2008.
- DREHMER, M. Ganho de peso gestacional, desfechos adversos da gravidez e retenção de peso pós-parto. 2010. 233 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
- FARIDY, E.; SANII, M. R.; THLIVERIS, J. A. Fetal lung growth: influence of maternal exposure to cold and exercise in rats. **Respiration Physiology**, [S.L.], v. 75, n. 3, p. 309-325, mar. 1989.
- FERLAND, S. *et al.* Association Between Physical Activity in Early Pregnancy and Markers of Placental Growth and Function. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada**, [S.L.], v. 35, n. 9, p. 787-792, set. 2013.
- FERNANDES, R.A. *et al.*, Placental tissues as sources of stem cells—Review. **Open Journal Of Animal Sciences**, [S.L.], v. 02, n. 03, p. 166-173, 2012.

FLECK, S.; KRAEMER, W. Fundamentos do treinamento de força muscular. **São Paulo: Artmed Editora**, 2017.

FLORIO, P. *et al.*, Placental Stress Factors and Maternal-Fetal Adaptive Response: the corticotropin-releasing factor family. **Endocrine**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 91-102, 2002.

FRAGOSO, J. *et al.*, Maternal physical activity-induced adaptive transcriptional response in brain and placenta of mothers and rat offspring. **Journal Of Developmental Origins Of Health And Disease**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 108-117, 17 jun. 2020.

FUCHS, R.; ELLINGER, I. Endocytic and Transcytotic Processes in Villous Syncytiotrophoblast: role in nutrient transport to the human fetus. **Traffic**, [S.L.], v. 5, n. 10, p. 725-738, 31 ago. 2004.

FURUKAWA, S.; TSUJI, N.; SUGIYAMA, A. Morphology and physiology of rat placenta for toxicological evaluation. **Journal Of Toxicologic Pathology**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 1-17, 2019.

GAJDOSIK, R. L. Passive extensibility of skeletal muscle: Review of the literature with clinical implications. **Clinical Biomechanics**, v. 16, n. 2, p. 87-101, 2001.

GARRIS, D. *et al.* Effects of exercise on fetal-placental growth and uteroplacental blood flow in the rat. **Biology neonate**, v. 53, n. 9, p. 1689-1699, 1985.

GICQUEL, C.; LE BOUC, Y. Hormonal regulation of fetal growth. **Hormone Research**, v. 65, n. SUPPL. 3, p. 28-33, 2006.

GILBERT, J. *et al.* Exercise training attenuates placental ischemia induced hypertension and angiogenic imbalance in the rat. **Hypertension**, v. 23, n. 1, p. 1-7, 2012a.

GILBERT, J. S. *et al.* Placental and vascular adaptations to exercise training before and during pregnancy in the rat. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 303, n. 5, p. 520-527, 2012b.

GILBERT, R. D. *et al.* Placental diffusing capacity and fetal development in exercising or hypoxic guinea pigs. **Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology**, v. 46, n. 4, p. 828-834, 1979.

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

HARRIS, E. K. *et al.* Effect of maternal activity during gestation on maternal behavior, fetal growth, umbilical blood flow, and farrowing characteristics in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 2, p. 734-744, 2013.

HILDE, G. *et al.* Exercise in pregnancy: an association with placental weight? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 216, n. 2, p. 168.e1-168.e9, 2017.

HORNBERGER, T. A.; FARRAR, R. P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 29, n. 1, p. 16-31, 2004.

HOUGHTON, P. E. *et al.* Glycogen Storage in Fetuses of Trained Pregnant Rats. **Canadian Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 384-393, 1 ago. 1997.

- HOUGHTON, P. *et al.* Effect of Maternal Exercise on Fetal and Placental Glycogen Storage in the Mature Rat. **Canadian Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 443-452, 1 dez. 2000.
- JONES, H. N.; POWELL, T. L.; JANSSON, T. Regulation of Placental Nutrient Transport - A Review. **Placenta**, [S.L.], v. 28, n. 8-9, p. 763-774, 2007.
- JONES, M. T. *et al.* Effect of regular voluntary exercise on resting cardiovascular responses in SHR and WKY pregnant rats. **Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 713-720, 1 ago. 1992.
- KALISCH-SMITH, J. I. *et al.* Review: Sexual dimorphism in the formation, function and adaptation of the placenta. **Placenta**, v. 54, p. 10-16, 2017.
- KERKHOF, G. F.; HOKKEN-KOELEGA, A. C. S. Rate of neonatal weight gain and effects on adult metabolic health. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 11, p. 689-692, 2012.
- KRAEMER, WILLIAM J.; FLECK, STEVEN J.; EVANS, W. J. Strength and power training: physiological mechanisms of adaptation. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 24, p. 363-397, 1996.
- LEDERMAN, S. A. *et al.* Body fat and water changes during pregnancy in women with different body weight and weight gain. **Obstetrics and Gynecology**, v. 90, n. 4, p. 483-488, 1997.
- LIU, N. *et al.* Effects of exercise on pregnant women's quality of life: A systematic review. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 242, p. 170-177, 2019.
- LÓPEZ-LUNA, P.; MUÑOZ, T.; HERRERA, E. Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. **Life Sciences**, [S.L.], v. 39, n. 15, p. 1389-1393, out. 1986.
- MACLENNAN, A. H. Relaxin – A Review. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 21, n. 4, p. 195-202, 1981.
- MANGWIRO, Y. T. *et al.* Maternal exercise and growth restriction in rats alters placental angiogenic factors and blood space area in a sex-specific manner. **Placenta**, v. 74, n. November, p. 47-54, 2018a.
- MANGWIRO, Y. T. M. *et al.* Maternal exercise in rats upregulates the placental insulin-like growth factor system with diet- and sex-specific responses: minimal effects in mothers born growth restricted. **Journal of Physiology**, v. 23, p. 5947-5964, 2018b.
- MANGWIRO, Y. T. M. *et al.* Exercise initiated during pregnancy in rats born growth restricted alters placental mTOR and nutrient transporter expression. **Journal of Physiology**, v. 597, n. 7, p. 1905-1918, 2019.
- MARCONDES, F. K.; BIANCHI, F. J.; TANNO, A. P. Determination of the estrous cycle phases of rats: Some helpful considerations. **Brazilian Journal of Biology**, v. 62, n. 4 A, p. 609-614, 2002.
- MAY, L. Cardiac physiology of pregnancy. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 3, p. 1325-1344, 2015.
- MCNAMARA, J. M.; KAY, H. H. Placental Hormones: Physiology, Disease, and Prenatal Diagnosis. **The Placenta: From Development to Disease**, [S.L.], p. 57-65, 2011.
- MEIRELES, A. L. F. *et al.* Strength training during pregnancy influences hippocampal plasticity but not body development in neonatal rats. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 279-286, 2021.
- MEIRELLES, M. G. *et al.* Qual o papel placentário e materno no desenvolvimento de potros equinos? **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 68-73, 2017.

- MELLOR, D. J. Nutritional and placental determinants of foetal growth rate in sheep and consequences for the newborn lamb. **The British veterinary journal**, v. 139, n. 4, p. 307–324, 1983.
- MOLITCH, M. E. Pregnancy and Endocrine Disorders. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 48, n. 3, p. xv–xvi, 2019.
- MOST, J. *et al.* Advances in assessing body composition during pregnancy. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 5, p. 645–656, 2018.
- MOTTOLA, M. F. *et al.* Training effects on maternal and fetal glucose uptake following acute exercise in the rat. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [S.L.], v. 25, n. 7, p. 841–846, jul. 1993.
- MOTTOLA, M. F. *et al.* Cellular accumulation of heat shock protein (Hsp) 72i in fetuses of trained rats. **Cell Stress and Chaperones**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 101–105, 2007.
- MOTTOLA, M. F.; ARTAL, R. Fetal and maternal metabolic responses to exercise during pregnancy. **Early Human Development**, [S.L.], v. 94, p. 33–41, 2016.
- MUNRO, H. N.; PILISTINE, S. J.; FANT, M. E. The Placenta in Nutrition. **Annual Review of Nutrition**, v. 3, n. 1, p. 97–124, 1983.
- NEVES, R. V. P. *et al.* Resistance training in spontaneously hypertensive rats with severe hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 3, p. 201–209, 2016.
- NORWITZ, E. R.; SCHUST, D. J.; FISHER, S. J. Implantation and the survival of early pregnancy-LEPE ILUSTRACIJE IMPLANTACIJE. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1400–1408, 2001.
- O’CONNOR, P. J. *et al.* Safety and efficacy of supervised strength training adopted in pregnancy. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 8, n. 3, p. 309–320, 2011.
- O’MALLEY, B. Rats. In: O’MALLEY, B. **Clinical anatomy and physiology of exotic species: structure and function of mammals, birds, reptiles and amphibians**. Philadelphia: [s.n.], p. 210–224.
- OLFERT, I. M. *et al.* Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. **American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, [S.L.], v. 299, n. 4, p. 1059–1067, out. 2010.
- OMS. Recomendações da OMS sobre cuidados pré-natais para uma experiência positiva na gravidez. **Organização Mundial da Saúde**, p. 10, 2016.
- OMS. Recomendações sobre a prática de atividade física habitual. **Organização Mundial da Saúde**, 2020.
- PARDI, G.; CETIN, I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 194, n. 4, p. 1088–1099, 2006.
- PERALES, M. *et al.* Benefits of aerobic or resistance training during pregnancy on maternal health and perinatal outcomes: A systematic review. **Early Human Development**, v. 94, p. 43–48, 2016.
- PETROV FIERIL, K.; GLANTZ, A.; FAGEVIK OLSEN, M. The efficacy of moderate-to-vigorous resistance exercise during pregnancy: A randomized controlled trial. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v.

94, n. 1, p. 35–42, 2015.

POLLOCK, M.; WILMORE, J. Exercise in health and disease: Evaluation and prescription for prevention and rehabilitation. **Saunders**, v. 2, 1990.

PRICE, B. B.; AMINI, S. B.; KAPPELER, K. Exercise in Pregnancy: Effect on Fitness and Obstetric Outcomes—A Randomized Trial. **MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE**, v. 43, n. 8, p. 541–542, 2012.

RAMÍREZ-VÉLEZ, R. *et al.* Effect of exercise training on enos expression, NO production and oxygen metabolism in human placenta. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, 2013.

REIS, F. M. *et al.* Human placenta as a source of neuroendocrine factors. **Biology of the Neonate**, v. 79, n. 3–4, p. 150–156, 2001.

RISE, E.; BØ, K.; NYSTAD, W. Is there any association between abdominal strength training before and during pregnancy and delivery outcome? The Norwegian Mother and Child Cohort Study. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 23, n. 2, p. 108–115, 2019.

SANTOS, J. R. A. Diabetes Mellitus Gestacional: Alterações Histopatológicas em Placentas Humanas. 2006. 93 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracajú, 2006.

SAVVAKI, D. *et al.* Guidelines for exercise during normal pregnancy and gestational diabetes : a review of international recommendations American College of Sport Medicine Canadian Society for Exercise Physiology. **Hormones : international journal of endocrinology and metabolism**, v. 17, n. 4, p. 521–529, 2018.

SCHMID, M.; GUILLAUME, F. The role of phenotypic plasticity on population differentiation. **Heredity**, v. 119, n. 4, p. 214–225, 2017.

SCHMIDT, M. D. *et al.* Physical activity patterns during pregnancy in a diverse population of women. **Journal of Women's Health**, v. 15, n. 8, p. 909–918, 2006.

SCHOENWOLF, G. C. *et al.* Larsen: Embriologia humana. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. Cap. 7, Desenvolvimento da pele e anexos; p.181-202.

SILVA, L. S. *et al.* Análise Das Mudanças Fisiológicas Durante a Gestação: Desvendando Mitos. **Revista Faculdade Montes Belos**, v. 8, n. 1, p. 1–16, 2015.

SILVEIRA, L. D. R.; DENADAI, B. S. Effect of different intensities of effort on anaerobic glycolysis during continuous and intermittent exercise. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 16, n. 2, p. 186, 2002.

SMITH, C. H.; MOE, A. J. Across the Epithelium of the Placenta. **Molecular Biology**, p. 183–206, 1992.

SON, J. S. *et al.* Exercise prevents the adverse effects of maternal obesity on placental vascularization and fetal growth. **The Journal Of Physiology**, [S.L.], v. 597, n. 13, p. 3333-3347, 28 maio 2019.

SONG, L. *et al.* Prenatal exercise reverses high-fat diet induced placental alterations and alters male fetal hypothalamus during late-gestation in rats. **Biology of reproduction**, v. 71, n. 3, p. 305–307, 2020.

SONGSTAD, N. T. *et al.* Effects of High Intensity Interval Training on Pregnant Rats, and the Placenta, Heart and Liver of Their Fetuses. **Plos One**, [S.L.], v. 10, n. 11, p. 335, 13 nov. 2015.

SUNG, K. U. *et al.* Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study. **Obstetrics and Gynecology Science**, v. 60, n. 2, p. 154–162, 2017.

TAVARES, R. L. *et al.* Treinamento de força reduz perfil glicêmico de ratos. **Nutrire**. [S.L.], v. 40, n. 1, p. 63–70, 2015.

TITCHENAL, C. A. Exercise and food intake. **Nutrition & Food Science**, v. 81, n. 2, p. 17–20, 1981.

TOURINHO, A. B.; REIS, L. B. D. S. M. Peso ao nascer : uma abordagem nutricional . **Com. Ciências Saúde**, v. 22, n. 4, p. 19–30, 2013.

TURGUT, S. *et al.* Increased plasma levels of growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 in pregnant rats with exercise. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 208, n. 1, p. 75–81, 2005.

VOLPATO, G. T. *et al.* Oxidative stress status and placental implications in diabetic rats undergoing swimming exercise after embryonic implantation. **Reproductive Sciences**, v. 22, n. 5, p. 602–608, 2015.

WATSON, E. D.; CROSS, J. C. Development of structures and transport functions in the mouse placenta. **Physiology**, v. 20, n. 3, p. 180–193, 2005.

WEST-EBERHARD, M. J. Developmental plasticity and the origin of species differences. **Systematics and the Origin of Species: On Ernst Mayr's 100th Anniversary**, v. 102, n. 2, p. 69–89, 2005.

WILSON, M.; FORD, P. Comparative aspects of placental efficiency. **Reproduction supplement**, v. 58, p. 223–232, 2001.

ZAVORSKY, G. S.; LONGO, L. D. Exercise guidelines in pregnancy: New perspectives. **Sports Medicine**, v. 41, n. 5, p. 345–360, 2011.

BURTI, J. S. *et al.* Adaptações fisiológicas do período gestacional. **Fisioterapia Brasil** [S.L.], v. 7, n. 5 375-380. 2006.

BURTON, G. J.; FOWDEN, A. L.; THORNBURG, K. L. Placental Origins of Chronic Disease. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 96, n. 4, p. 1509-1565, out. 2016.

BURTON, G. J.; JAUNIAUX, E. What is the placenta? **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 213, n. 4, p. 61-64, out. 2015.

Fig 1. Flowchart of study selection process applied in the present study.

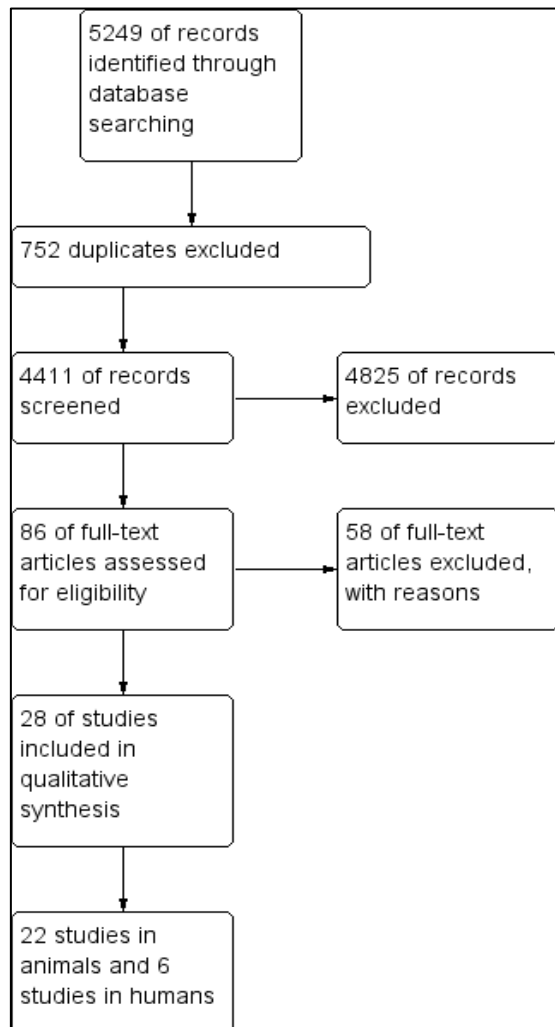


Fig 2. Risk of bias (RoB) summary of studies: review authors' judgments about each RoB item for each included article with animals. + (green) low RoB, – (red) high RoB, and empty square (white) unclear RoB. (For interpretation of references to color in this figure, the reader is referred to the web version of this article.)

	Random sequence generation (selection bias)	Baseline characteristics (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Random housing (performance bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Random outcome data (attrition bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abate 2012	+	+	–				+	+	+	–
Barzanjeh 2016	+	+	–				+	+	+	+
Faridy 1989	+	+	–				–	–	+	+
Fragoso 2019	+	+	–				+	+	+	+
Garris 1985	+	+	–				–	–	+	+
Gilbert 1979	+	–	–				+	–	+	+
Gilbert 2012A	+	–	–				+	+	+	+
Gilbert 2012B	+	+	–				+	+	+	+
Harris 2012	+	+	–				+	+	+	+
Houghton 1997	+	+	–				+	+	+	+
Houghton 2000	+	+	–				+	+	+	+
Jones 1992	+	+	–				+	–	+	+
Mangwiro 2018A	+	+	–				+	+	+	+
Mangwiro 2018B	+	+	–				+	+	+	+
Mangwiro 2019	+	+	–				+	+	+	+
Mottola 1993	+	+	–				+	+	+	+
Mottola 2007	+	+	–				+	–	+	+
Son 2019	+	+	–				+	+	+	+
Song 2020	+	+	–				+	+	+	+
Songstad 2015	+	+	–				+	+	+	+
Turgut 2006	+	+	–				+	+	+	+
Volpato 2015	+	–	–				+	+	+	+

Fig 3. Risk of bias (RoB) summary of studies: review authors' judgments about each RoB item for each included article with humans. + (green) low RoB, - (red) high RoB, and empty square (white) unclear RoB. (For interpretation of references to color in this figure, the reader is referred to the web version of this article.)

	Random sequence generation	Allocation concealment	Selective reporting	Other sources of bias	Blinding (participants and personnel)	Blinding (outcome assessment)	Incomplete outcome data
Barakat 2017	+	+	+	+	-		+
Bergmann 2004	-	-	+	+	-		+
Clapp 2000	+	+	-	+	-	+	-
Clapp 2002	+	+	-	+	-	+	-
Price 2012	+	-	+	+	-		+
Ramírez-Velez 2013	-	-	+	+	-	-	+

Table 1. Eligibility criteria applied in this study.

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Humans and animals	Animals and humans studies with gestational pathology; Genetically modified animals model studies.
Intervention	Physical activity and exercise program during pregnancy, that describe: type, intensity, volume, interval, intensity control parameters and duration of intervention.	Studies that do not measure exercise parameters.
Comparison	Pregnant not practicing physical exercise	No one
Outcomes	Placental outcomes, as histomorphometric and growth parametric, gene/protein expression, placental hormones levels, enzymatic activity, ultrasound image.	No one
Types of study	Human: clinical, case-control and randomized clinical trial	No one
	Animal: experimental and pre-clinical	

Table 2. Summary of main results in physical exercise on placenta of humans.

Author (year)	Age	Body weight	Experimental period and groups	Experimental protocols	Sample collection	Parameters analyzed in placenta	Main results in placenta
Clapp <i>et al.</i> , 2000	31±1y	Control: 61,7±1,3kg Exercise: 62,1±1,1kg	Exercise: varied exercise frequency part of the sample exercised frequently (12-14 times a month), while another portion at low frequency (16-20 throughout the gestational period). Control: sedentary	Treadmill, step aerobics, stair stepper. 20min/ day, 3-5 for week, intensity between 55% and 60% of VO ₂ max. Control: not perform any recreational weight-bearing exercise for the remainder of pregnancy.	At 20 wk, 24 wk and after delivery.	1. Placental growth rate (cm ³ /wk) 2. Placental volume (cm ³) 3. Histomorphometrics volumes of placental (cm ³)	1. ↑ in placental growth in exercise group (p<0,05) 2. ↑ in placental volume in exercise group at 20GW (p<0,05), at 24GW (p<0,005) and at delivery (p<0,05). 3. ↑ in functional volume (p<0,05), ↓ in nonfunctional volume (p<0,05), ↑ in villous volume (p<0,05), ↑ in terminal villi (p<0,005).
Clapp <i>et al.</i> , 2002	Low-High: 31±1y Moderate-Moderate: 30±1y High-Low: Low:	Low-High: 59,2±1,2kg, Moderate-Moderate: 60,5±1,1kg High-Low: 58,9±1,1kg	Three groups exercise: 8 wk until 24 wk. Low-High (Lo-Hi), Moderate-Moderate (Mod-Mod), High-Low (Hi-Lo)	Treadmill, step aerobics, stair stepper. Low-High: 20min/ day, 3-5 for week, intensity between 55% and 60% of VO ₂ max; until 20° GW. Gradually increasing to 60min/day 24°GW until	At 20 wk, 24 wk and after delivery	1. Placental growth (mL/wk) 2. Placental volume (mL) 3. Histomorphometrics volumes of placental (mL)	1. ↓ in placental growth in Lo-Hi group in compared to the other groups (p<0,01) 2. ↑ in placental volume in group Hi-Lo at 20GW (p<0,001); ↑ in 24GW (p<0,01); ↑ in after delivery (p<0,001) in compared to the other groups.

	32±1y			delivery. Moderate-Moderate: 40min/day, 5 days for week from week 8 until delivery. High-Low: 60min/day, 5 days for week, gradually decreasing to 20min/day 24°GW until delivery.			3. ↑ in functional volume in group Hi-Lo ($p<0,001$); ↑ in intervillous space ($p<0,05$); ↑ in villous volume ($p<0,001$); ↑ in stem villi ($p<0,05$); ↑ in intermediate villi ($p<0,001$); ↑ in terminal villi ($p<0,01$) in compared to the other groups.
Bergmann <i>et al.</i> , 2004	29-35y	NA	Exercise: Runners: maintained run during pregnancy Control	Run 40-60min/day, >4 for week, intensity between 55 and 65% of VO2 max. Control: were physically active (gardening, golf, occasional tennis or hikes) but did no moderate to high intensity sustained exercise on a regular basis during pregnancy	After delivery	1. Placental weight (kg) 2. Histomorphometrics volumes of placental (cm^3) 3. Indices of cell proliferation placental	1. No difference significative ($p>0,05$). 2. ↑ in villous vascular volume ($p<0,05$). 3. ↑ in total dividing nuclei ($p<0,01$); ↑ in dividing cytotrophoblast nuclei ($p<0,01$); ↑ in dividing endothelial and stromal nuclei ($p<0,05$); ↑ in proliferation index ($p<0,01$).
Price <i>et al.</i> , 2012	Active: 30.5±5y Control: 27.6±7.3y	NA	Exercise: From 12-14 GW until 36 GW Control	Circuit aerobic program (steps aerobics, walked, treadmills, elliptical trainers, stationary bicycles, weight training) 45-60min/day, 4 days for week, at moderate intensity (12-14 Borg Scale of perceived	After delivery	1. Placental weight (g)	1. No difference significative ($p>0,05$).

				exertion). Control: NA			
Ramirez-Velez <i>et al.</i> , 2013	Control: 19.5±3.4y Exercised: 19.2±2.6y	NA	Exercise: from 16-20 GW, during 32 training sessions. Control: sedentary	Aerobic and resistance exercise. 60min/day, 3 days for week. Aerobic: 30 minutes Resistance: 5 exercises, (50 repetitions of each). Control: no intervention, participants neither attended the exercise classes nor took part in an exercise program at home.	After delivery	1. Placental weight (g) 2. Placental efficiency (fetus/placental wt) 3. Expression of eNOS 4. Expression of eNOS/ β -actin ratio of cytosolic placental 5. Superoxido anion level 6. Production de H ₂ O ₂	1. ↓ in placental weight (p<0,05). 2. ↑ in placental efficiency (p<0,05). 3. ↑ in expression of eNOS in exercised group (p<0,05). 4. ↑ in expression of eNOS/ β -actin ratio in exercised group (p<0,05). 5. ↓ in superoxido anion level (p<0,05). 6. ↓ in production de H ₂ O ₂ (p<0,05).
Barakat <i>et al.</i> , 2018			Exercise: Gestational (8-11GW until 38-39GW) Control	Exercise program (Aerobic and Resistance). 55-60min/day, 3 for week Warm-up: 10 minutes of walking and static stretching Trained: Aerobic dance and exercises of must muscle groups. Cooldown: 12 minutes of relaxation exercise	After delivery	1. Placental weight (g) 2. Ratio placental weight/birth weight	1. No difference significative (p>0,05). 2. No difference significative (p>0,05).

				Control: they reported no regular exercise during their pregnancies (telephone interviews).			
--	--	--	--	---	--	--	--

GW: gestational week; NA: Not applicable; WK: week.

Table 3. Summary of main results in physical exercise on placenta of animals.

Author (year)	Species/ strain	Age/ Body weight	Experimental period and groups	Experimental protocols	Sample collection	Parameters analyzed in placenta	Main results in placenta
	Porcine						
Harris <i>et al.</i> , 2013	Pig	NA	Exercise (EX): Initiated on 40GD until 104GD. Control (CON): Pregnant sedentary	Walking exercise 40-41GD: 10min/day, 3 days/wk 42-43GD: 20min/day, 3 days/wk 44-104GD: 30 min/day, 3 days/wk Control: remained in the stall for the duration of gestation.	94GD and 104GD	1. Placental weight (g) (104GD) 2. Umbilical blood flow by doppler ultrasonography (94GD)	1. No difference significative (p>0,05). 2. ↑ in umbilical blood flow (p<0,05).
	Rodents						
Gilbert <i>et al.</i> , 1979	Guinea pig	NA	Through gestation	Exercise moderate on a treadmill.	62-64GD	1. Placental weight (g) 2. Carbon monoxide	1. No difference significative (p>0,05).

			Exercised Control	13-17GD: 9.8 m/min for 15 min, twice a day for 6 days; 0° incline 18-25GD: 9.8 m/min for 15 min, twice a day for 6 days; 5° incline 26GD: 9.8 m/min for 15 min, twice a day for 6 days; 8° incline Control: NA		diffusing capacity in placenta 3. Concentrations of cytochrome p450 in placenta (pmol/ mg protein)	2. ↓ in Dpco in ml/(min.Torr.kg fetal wt) (p<0,05); ↓ in Dpco in ml/ (min.Torr) (p<0,05); ↓ in Dpco in ml/(min.Torr.kg placental wt) (p<0,05). 3. No difference significative (p>0,05).
Garris <i>et al.</i> , 1985	Sprague-Dawley	225-250g	Three exercised group: Group 1: Exercise 01-12GD Group 2: Exercise 01-22GD Group 3: Exercise 12-22GD Control: pregnant sedentary	Exercise on a treadmill (0° incline) at a rate of 28m/min, 1h/ day. Control: NA	25GD	1. Placental weight (mg) 2. Flow blood uteroplacental measured for square wave electromagnetic (ml/min) 3. Uteroplacental blood flow (ml/min)	1. ↓ in placental weight in group 01-18GD compared to the other groups (p<0,05) 2. ↓ in flow blood uteroplacental in group 01-18GD (p<0,05) and 12-18GD (p<0,01) 3. ↓ in groups 2 and 3 (p<0,05)
Faridy <i>et al.</i> , 1989	Sprague-Dawley	195-230g	Two groups exercised: Exercise 3: 03-21GD Exercise 1: 11 - 21GD	Swimming for a 10 min duration. A load equal to 5 % of the body weight at 0GD	21GD	1. Placental weight (mg) 2. Placental DNA (mg and mg/g)	1. ↓ in placental weight in group Exercise 3 and Exercise 11 (p<0,001)

			Control: pregnant sedentary	until 16GD. Control: NA			2. No difference significative ($p>0,05$).
Jones <i>et al.</i> , 1992	Wistar-Kyoto strain	49-56 days/ 125g	Exercise: during 12wks before breeding until 14 GD Control: sedentary before and after conception	Voluntary exercise running wheels. Mean during pre-gestational: 34 ± 4 km/wk Mean during gestational: 22 ± 4 km/wk Control: individually housed in standard rodent cages.	17GD	1. Uteroplacental weight (g) 2. Placental blood flow (ml/min)	1. No difference significative ($p>0,05$) 2. No difference significative ($p>0,05$).
Mottola <i>et al.</i> , 1993	Sprague-Dawley	50-60 days	Exercise: Pregnant running: 3 wks during pre-gestational and during all gestation. Control: sedentary before and after conception	Exercise on a treadmill (10° incline), 30m/min, 1h/day, 5days/wk until 20GD. Control: NA	20GD	1. Placental weight (g) 2. Ratio placenta/ fetal body weight (%) 3. The accumulation of [^3H]2-deoxyglucose/glucose ($\mu\text{mol.g}^{-1}$)	1. $\downarrow$ in placental weight ($p<0,05$) 2. $\downarrow$ in ratio placenta/ fetal body weight ($p<0,05$). 3. No difference significative ($p>0,05$).
Houghton <i>et al.</i> , 1997	Sprague-Dawley	50-60 days	Exercise: Pregnant running: pre-pregnancy exercise protocol until	Exercise on a treadmill (10° incline), 30m/min, 1h/day, 5days/wk for 3 weeks before	20GD	1. Placental weight (g) 2. Glycogen concentration in placenta (mg/ g tissue)	1. $\downarrow$ in placental weight in comparison with Pregnant control ($p<0,05$).

			19GD. Two groups control: Control: Pregnant control: stopped after conception Pregnant nonrunning: not exercise before and after conception. *LHRH all groups	mating until 19GD, approximately 60-70% VO2 max. Control: removed chow and water during exercise.			2. No difference significative (p>0,05).
Houghton <i>et al.</i> , 2000	Sprague-Dawley	300 days	Exercise: Pregnant running: pre-pregnancy exercise protocol until 19GD. Control: Pregnant nonrunning: not exercise before and after conception. *LHRH all groups	Exercise on a treadmill (10° incline), 30m/min, 1h/day, 5days/wk for 4 weeks until 19GD. Control: removed chow and water during exercise.	20GD	1. Placental weight (g) 2. Ratio placenta/ fetal mass 3. Glycogen concentration in placenta (mg/ g tissue)	1. ↓ in placental weight (p<0,05) 2. No difference significative (p>0,05). 3. No difference significative (p>0,05).
Turgut <i>et al.</i> , 2005.	Wistar	NA	Exercise: Exercise group: 03GD until 19GD	Exercise on a treadmill, <10 min/day during 3 days until the initiation of training protocol.	20GD	1. Placental weight (g)	1. No difference significative (p>0,05).

			Control: pregnant sedentary	The training programme consisted of running at 20m/min for 20min/day, once per day for 19 days for exercise group. Control: NA			
Mottola <i>et al.</i> , 2007	Sprague-Dawley	60-80 days	Exercise: Pregnant running: pre-pregnancy exercise protocol until 18GD. Control: Pregnant control: sedentary before and after conception *LHRH all groups	Exercise on a treadmill (10° incline), 30m/min, 1h/day, 5days/wk for 3 weeks, approximately 60-70% VO2 max until 18GD. Control: NA	20GD	1. Placental weight (g) 2. Ratio placenta/ fetal body weight (%) 3. Densitometer results for Hsp72i in placenta	1. ↓ in placental weight (p<0,05) 2. No difference significative (p>0,05). 3. No difference significative (p>0,05).
Abate <i>et al.</i> , 2012	Wystar-Kyoto	245 days	Exercise: Pregnant trained normotensive: 6wks during pre-gestational and during gestation Control: sedentary	Swimming, first week: 10min/day + 10min/day each week until 120min/wk, 5 days/wk for 9 weeks. Control: 1 min/day in tank aquatic	20GD	1. Placental thickness 2. Placental volume 3. Number of vessels in placenta	1. ↑ Placenta thickness (p<0,05). 2. ↑ Placenta volume (p<0,05). 3. No difference significative (p>0,05).
Gilbert <i>et</i>	Sprague-	21	Exercise: Normal	Voluntary exercise running	19GD	1. Placental weight (g)	1. No difference significative

<i>al.</i> , 2012 A “Exercise training..”	Dawley	days	pregnant + exercise: 6 wks during pre-gestational and during gestation Control: Normal pregnant: sedentary before and after conception	wheels. Mean of exercise: 30,4km/wk. Control: individually housed in standard rodent cages.		2. Placental efficiency (Fetus/Placenta wt) 3. Placental prollyl hydroxylase 1 expression 4. Placental antioxidant capacity 5. Placental superoxide dismutase 2 expression	(p>0,05). 2. No difference significative (p>0,05). 3. ↑ in PHD1 placenta expression (p<0,05) 4. ↑ in amniotic fluid Trolox (mmol/L) (p<0,05). 5. ↑ in placenta that SOD2 increased (p<0,05).
Gilbert <i>et al.</i> , 2012 B “Placental and vascular”	Sprague-Dawley	NA	Exercise: Pregnant exercise: 6 wks during pre-gestational and during gestation. Control: Pregnant: sedentary before and after conception	Voluntary exercise running wheels. Control: individually housed in standard rodent cages.	19GD	1. Placental weight (g) 2. Placental efficiency (Fetus/Placenta wt) 3. Protein expression in placenta	1. ↓ in placental weight (p<0,05) 2. ↑ in placental efficiency (p<0,05). 3. ↑ in HSP27 (p<0,05), ↑ in HSP90 (p<0,05), ↑ in HSP60 (p<0,05).
Volpato <i>et al.</i> , 2015	Wistar	NA	Exercise: Control exercised: all gestation Control: pregnant sedentary	Swimming Adaptation (Pre-gestational): 15min/day, 5 days/wk, depth of 10cm, 32°C 01GD: 20min/day + 10min/day each day until 60min/day, depth of 40cm, 32°C Control: remained in water at a	21GD	1. Placental weight (g) 2. Placental efficiency (fetal/placental wt) 3. Placental morphometry	1. ↓ in placental weight (p<0,05). 2. No difference significative (p>0,05). 3. ↓ in labyrinthine area (mm ²) (p<0,05).

				depth of 10 cm, 32°C			
Songstad <i>et al.</i> , 2015	Sprague-Dawley	63-99 days/ 233g	Exercise (HIIT): 3 wks during pre-gestational and during gestation. Control: sedentary before and after conception	High Intensity Interval Training Warm-up: 5min at low speed (<60% do VO ₂ max); 10 bouts for 4 min (85-90% VO ₂ max) alternating with 2 min (50-60%), 25° inclination, 5days/wk for 3 weeks pre-gestational and 3 weeks gestational Control: were not exposed to treadmill running.	20GD	1. Placental weight (g) 2. Placental efficiency (fetal/placental wt) 3. Antioxidant capacity or oxidative stress 4. Expression of genes	1. No difference significative (p>0,05). 2. No difference significative (p>0,05). 3. No difference significative in peroxidase activity, SOD, MDA and total antioxidant capacity (p>0,05). 4. No difference significative in β- MHC (p>0,05).
Barzanjeh <i>et al.</i> , 2016	Wistar	56 days/ 200-250g	Exercise: all gestation Control: pregnant sedentary	Swimming Adaptation (Pre-gestational): 15min/day, 5 days/wk, depth of 10cm, 32°C 01GD: 20min/day + 10min/day each day until 60min/day, depth of 40cm, 32°C Control: remained in water at a depth of 10 cm, 32°C	21GD	1. Placenta decidua thickness (µm) 2. Blood vessels number placental	1. No difference significative (p>0,05). 2. ↓ in blood vessels number placental (p<0,05).
Mangwiro <i>et al.</i> , 2018	Wystar-Kyoto	56 days	Two groups exercised: Exercise (Ex):	Exercise on treadmill Exercise group:	20GD	1. Placental weight (mg) 2. Placental efficiency (fetal/	1. ↓ in placental weight in PregEx group in compared to

A “... in rats upregulates the placental”			exercised before and after pregnancy (16wk – 24wk) Pregnant Exercise (PregEx): Sedentary during pre-gestational and first week gestation, exercised on 2 wk until 20GD Control: Sedentary before and after conception	Pre-gestational: 15m/min for 20min/day + 10min/day each until 60min/day (20m/min) Gestational: First week: 17m/min, 50 min/day Second week: 13m/min, 30 min/day Third week: 11m/min, 20 min/day Pregnant exercise group: Sedentary during pre- gestational and first week gestation. Second week: 13m/min, 30 min/day Third week: 11m/min, 20 min/day Control: Sedentary rats were placed on a stationary treadmill for the same duration as the exercising rats.		placenta wt) 3. Placental morphology (mm ²) 4. Expression of proteins 5. Expression of miRNA	the other groups (p<0,05) 2. ↑ in placental efficiency in females of groups Exercise and PregEx (p<0,05) 3. ↑ in labyrinth zone in males of group PregEx (p<0,05). 4. ↑ in IGF-1 protein in PregEx in compared to the other groups (p<0,05); ↑ in IGF-1R protein in PregEx in compared to the groups (p<0,05); ↑ in IGF-2 protein in Exercise in compared to the groups (p<0,05). 5. ↓ in Let7-f1 in females of groups PregEx and Exercise (p<0,05); ↑Igf1r in females of group PregEx (p<0,05); ↓ in Igf2 in females of Exercise group in compared to the groups (p<0,05); and ↓ in males of PregEx in compared to the groups (p<0,05); ↑Igf2r in PregEx in compared to the other groups (p<0,05).
Mangwiro <i>et al.</i> , 2018	Wystar- Kyoto	56 days	Two groups exercised: Exercise (Ex):	Exercise on treadmill Exercise group:	20GD	1. Placental morphology 2. Placental proteins	1. ↓ in vascular branching in PregEx in compared to the other

B “...and growth restriction			exercised before and after pregnancy (16wk – 24wk) Pregnant Exercise (PregEx): Sedentary during pre-gestational and first week gestation, exercised on 2 wk until 20GD Control: Sedentary before and after conception	Pre-gestational: 15m/min for 20min/day + 10min/day each until 60min/day (20m/min) Gestational: First week: 17m/min, 50 min/day Second week: 13m/min, 30 min/day Third week: 11m/min, 20 min/day Pregnant exercise group: Sedentary during pre-gestational and first week gestation. Second week: 13m/min, 30 min/day Third week: 11m/min, 20 min/day Control: Sedentary rats were placed on a stationary treadmill for the same duration as the exercising rats.		expression 3. miRNA expression	groups ($p<0,05$) 2. ↑ in VEGF protein in males of PregEx in compared with sedentary ($p<0,05$); ↑ in VEGF in females Exercise and PregEx ($p<0,05$); ↓ in PLGF protein in males of PregEx ($p<0,05$) in compared to the other groups. 3. ↓ in miRNA27a in females of groups Exercise and PregEx ($p<0,05$); ↑ in Vegfa in males of PregEx in compared with Exercise ($p<0,05$); ↑ in Vegfa in females of PregEx in compared to the other groups ($p<0,05$); ↑ in Flt-1 in PregEx in compared to the other groups ($p<0,05$); ↑ in Plgf in PregEx in compared to the other groups ($p<0,05$);
Mangwiro <i>et al.</i> , 2019	Wystar-Kyoto	56 days	Two groups exercised: Exercise (Ex): exercised before and after pregnancy (16wk	Exercise on treadmill Exercise group: Pre-gestational: 15m/min for 20min/day + 10min/day each	20GD	1. Placental glycogen cell (mm^2) 2. Protein placental expression	1. No difference significative ($p>0,05$). 2. ↓ in MTOR protein in PregEx in compared to the other groups

			– 24wk) Pregnant Exercise (PregEx): Sedentary during pre-gestational and first week gestation, exercised on 2 wk until 20GD Control: Sedentary before and after conception	until 60min/day (20m/min) Gestational: First week: 17m/min, 50 min/day Second week: 13m/min, 30 min/day Third week: 11m/min, 20 min/day Pregnant exercise group: Sedentary during pre-gestational and first week gestation. Second week: 13m/min, 30 min/day Third week: 11m/min, 20 min/day Control: Sedentary rats were placed on a stationary treadmill for the same duration as the exercising rats.		3. miRNA expression 4. Placental genes expression	($p<0,05$); ↓ in pMTOR in females Exercise and PregEx ($p<0,05$); ↑ in pMTOR total in males PregEx ($p<0,05$); ↑ in GLUT3 in males PregEx in compared to the other groups ($p<0,05$). 3. ↓ in Slc38a1 PregEx in compared with Exercise ($p<0,05$); ↑ in Slc38a2 in males Exercise in compared to the other groups ($p<0,05$); ↓ in Slc38a4 in males PregEx in compared to the other groups ($p<0,05$). 4. MTOR ($p>0,05$); Slc2a3 ($p>0,05$); Slc5a1 ($p>0,05$).
Fragoso <i>et al.</i> , 2020	Wistar	85-95 days	Exercise: Active: 1-5km/day Very Active: 5-15km/day Control:	Voluntary exercise running wheels.	20GD	1. Placental weight (g) 2. mRNA relative level in placenta	1. No difference significative ($p>0,05$). 2. ↑ in NTF-4 in group very active in compared with inactive group ($p<0,05$).

			Inactive: 0-1km/day				
Son <i>et al.</i> , 2019	C57BL/6J	56 days	Exercise: 1wk before conception until 18GD Control: sedentary	Exercise on treadmill. Pre-gestational: 10m/min, 10min/ day, 3 day/ week. Gestational: Warm-up: 5m/min for 10 min Exercise: 10-14m/min for 40 min Cooling down: 5m/min for 10 min First week: 40% VO2 max Second week: 65% VO2 max Third week: 50% VO2 max Control: rats were placed on the treadmill for 1h daily with the speed set at 0m/min ⁻¹ .	18GD	1. Placental weight (g) 2. Placental efficiency (fetal/ placenta wt) 3. Nutrient transport markers (miRNA) 4. Lipid accumulation in placenta (100µm) 5. Placental morphology 6. Inflammatory cytokines 7. Factors regulating angiogenesis 8. Regulator factors of metabolism	1. ↑ in placental weight (p<0,05). 2. ↓ in placental efficiency (p<0,05). 3. ↑ in CD36 (p<0,05) 4. ↓ in lipid (p<0,05). 5. No difference significative in junctional zone (p>0,05); labyrinth zone (p>0,05); vessels density (p>0,05). 6. ↓ in TNF-α, ↓ in IL-1β, ↑ in IL-6 (p<0,05) 7. ↑ in VEGF, ↑ in VEGF1, ↑ in HIF1α (p<0,05). 8. ↑ in AMPK; ↑ in MTOR; ↑ in 4E-BP1; ↑ in IRS-1; ↑ in AKT; ↑ in ERK (p<0,05).
Song <i>et al.</i> , 2020	Sprague- Dawley	210- 220g	Exercise: Running wheels: during all gestation Control: Sedentary	Voluntary exercise running wheels.	20GD	1. Placental morphology 2. Gene expression 3. Protein expression	1. No difference significative (p>0,05). 2. Slc38a1, Slc38a2, Slac38a4 (p<0,05); and no difference Leprb, Insr (p>0,05). 3. No difference in SNAT2

				Control: individually housed in standard rodent cages.			(p>0,05); 4EBP1, rpS6 (p>0,05); AKT, ERK1/2, STAT3 (p>0,05).
--	--	--	--	--	--	--	--

GD: gestational day; NA: Not applicable; WK: week.

Table 4. Summary of main results in maternal and fetal of humans

Author (year)	Age	Body weight	Experimental period and groups	Experimental protocols	Sample collection	Parameters analyzed in placenta	Main results in placenta
Clapp <i>et al.</i> , 2000	31±1y	Control: 61,7±1,3kg Exercise: 62,1±1,1kg	Exercise: varied exercise frequency part of the sample exercised frequently (12-14 times a month), while another portion at low frequency (16-20 throughout the gestational period). Control: sedentary	Treadmill, step aerobics, stair stepper. 20min/ day, 3-5 for week, intensity between 55% and 60% of VO2 max. Control: not perform any recreational weight-bearing exercise for the remainder of pregnancy.	At 20 wk, 24 wk and after delivery.	Fetal analyses: 1. Neonatal morphometrics	Fetal results: 1. ↑ in birth weight (kg) (p<0,05); ↑ in corrected birth weight (sex, race and gestational age) (kg) (p<0,05); ↑ in crown-heel length (cm) (p<0,05); ↑ in lean body mass (kg) (p<0,05).
Clapp <i>et al.</i> , 2002	Low-High: 31±1y Moderate-Moderate: 30±1y High-	Low-High: 59,2±1,2kg, Moderate-Moderate: 60,5±1,1kg High-Low: 58,9±1,1kg	Three groups exercise: 8 wk until 24 wk. Low-High, Moderate-Moderate, High-Low	Treadmill, step aerobics, stair stepper. Low-High: 20min/ day, 3-5 for week, intensity between 55% and 60% of VO2 max; until 20° GW. Gradually increasing to	At 20 wk, 24 wk and after delivery	Fetal analyses: 1. Neonatal morphometrics	Fetal results: 1. ↑ in birth weight (kg) (p<0,0001); ↑ in corrected birth weight (kg) (p<0,0001); ↑ in crown-heel length (cm) (p<0,001); ↑ in ponderal index

	Low: 32±1y			60min/day 24°GW until delivery. Moderate-Moderate: 40min/day, 5 days for week from week 8 until delivery. High-Low: 60min/day, 5 days for week, gradually decreasing to 20min/day 24°GW until delivery.			(p<0,0001); ↓ in head/abdomen ratio (p<0,0001); ↑ in body fat (%) (p<0,0001); ↑ in fat mass (kg) (p<0,0001); ↑ in lean body mass (p<0,001).
Bergmann <i>et al.</i> , 2004	29-35y	NA	Exercise: Runners: mantened run during pregnancy Control	Run 40-60min/day, >4 for week, intensity between 55 and 65% of VO2 max. Control: were physically active (gardening, golf, occasional tennis or hikes) but did no moderate to high intensity sustained exercise on a regular basis during pregnancy	After delivery	Maternal analyses: 1. Gestational length (days) Fetal analyses: 1. Neonatal morphometrics	Maternal results: 1. No difference significative (p>0,05). Fetal results: 1. No difference significative in birth weight, neonatal fat mass (p>0,05).
Price <i>et al.</i> , 2012	Active: 30.5±5y Control: 27.6±7.3y	NA	Exercise: From 12-14 GW until 36 GW Control	Circuit aerobic program (steps aerobics, walked, treadmills, elliptical trainers, stationary bicycles, weight	After delivery	Maternal analyses: 1. Type of delivery Fetal analyses:	Maternal results: 1. ↑ in vaginal delivery (p<0,05); ↓ in primary cesarean delivery (p<0,05).

				training) 45-60min/day, 4 days for week, at moderate intensity (12-14 Borg Scale of perceived exertion). Control: NA		1. Birth weight (g) 2. Apgar index	1. No difference significant (p>0,05). 2. No difference significant (p>0,05).
Ramirez-Velez <i>et al.</i> , 2013	Control: 19.5±3.4y Exercised: 19.2±2.6y	NA	Exercise: from 16-20 GW, during 32 training sessions. Control: sedentary	Aerobic and resistance exercise. 60min/day, 3 days for week. Aerobic: 30 minutes Resistance: 5 exercises, (50 repetitions of each). Control: no intervention, participants neither attended the exercise classes nor took part in an exercise program at home.	After delivery	Maternal analyses: 1. Maternal data Fetal analyses: 1. Body weight (g) 2. Gender	Maternal results: 1. No difference significant in body mass index, Gestational length (p>0,05) Fetal results: 1. No difference significant (p>0,05). 2. No difference significant (p>0,05).
Barakat <i>et al.</i> , 2018			Exercise: Gestational (8-11GW until 38-39GW) Control	Exercise program (Aerobic and Resistance). 55-60min/day, 3 for week Warm-up: 10 minutes of walking and static stretching Trained: Aerobic dance and exercises of must muscle	After delivery	Fetal analyses: 1. Body weight 2. Apgar index	Fetal results: 1. No difference significant (p>0,05). 2. No difference significant (p>0,05).

				groups. Cooldown: 12 minutes of relaxation exercise Control: they reported no regular exercise during their pregnancies (telephone interviews).			
--	--	--	--	--	--	--	--

GW: gestational week; NA: Not applicable; WK: week.

Table 5. Summary of main results in maternal and fetal of animals.

Author (year)	Species/ strain	Age/ Body weight	Experimental period and groups	Experimental protocols	Sample collection	Parameters analyzed in placenta	Main results in placenta
	Porcine						
Harris <i>et al.</i> , 2013	Pig	NA	Exercise (EX): Initiated on 40GD until 104GD. Control (CON): Pregnant sedentary	Walking exercise 40-41GD: 10min/day, 3 days/wk 42-43GD: 20min/day, 3 days/wk 44-104GD: 30 min/day, 3 days/wk Control: remained in the stall for the duration of gestation.	94GD	Maternal analyzes: 1. Maternal behavior Fetus analyzes: 1. Formed fetus 2. Birth weight (g)	Maternal results: 1. ↓ in sitting (min) ($p<0,01$); ↑ in standing (min) ($p<0,01$); ↓ in posture changes ($p<0,01$). Fetus results: 1. ↓ in fully formed fetus ($p<0,05$) 2. No difference significative ($p>0,05$).
	Rodents						
Gilbert <i>et</i>	Guinea	NA	Exercised: during all	Exercise moderate on a treadmill.	62-64GD	Maternal analyzes:	Maternal results:

<i>al.</i> , 1979	pig		gestation Control: pregnant sedentary	13-17GD: 9.8 m/min for 15 min, twice a day for 6 days; 0° incline 18-25GD: 9.8 m/min for 15 min, twice a day for 6 days; 5° incline 26GD: 9.8 m/min for 15 min, twice a day for 6 days; 8° incline Control: NA		1. Body weight (g) 2. Heart weight (g) 3. Ratio heart/ body wt 4. Numbers of fetuses Fetal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Brain weight (g) 3. Heart weight (g)	1. No difference significative (p>0,05) 2. No difference significative (p>0,05) 3. No difference significative (p>0,05) 4. No difference significative (p>0,05) Fetal results: 1. No difference significative (p>0,05) 2. No difference significative (p>0,05) 3. No difference significative (p>0,05)
Garris <i>et al.</i> , 1985	Sprague-Dawley	225-250g	Three exercised group: Group 1: Exercise 01-12GD Group 2: Exercise 01-22GD Group 3: Exercise 12-22GD Control: pregnant sedentary	Exercise on a treadmill (0° incline) at a rate of 28m/min, 1h/ day. Control: NA	25GD	Maternal analyzes: 1. Length of gestations (days) 2. Life births per litter 3. Number of fetal resorption sites/litter Fetal analyzes: 1. Birth weight (g)	Maternal results: 1. ↑ in groups 2 and 3 (p<0,05) 2. ↓ in groups 2 and 3 (p<0,05) 3. No difference significative (p>0,05) Fetal results: 1. ↑ in group 3 (p<0,05)
Faridy <i>et al.</i> , 1989	Sprague-Dawley	195-230g	Two groups exercised: Exercise 3: 03-21GD	Swimming for a 10 min duration. A load equal to 5 % of the body weight at 0GD until 16GD.	21GD	Maternal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Body weight at	Maternal results: 1. No difference significative (p>0,05) 2. ↑ in group Exercise 11 in compared

			Exercise 1: 11 - 21GD Control: pregnant sedentary	Control: NA		21GD excluding fetal and placenta weights 3. Organ weight (g) Fetal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Organ weight (mg)	with group Exercise 3 ($p<0,01$). 3. ↑ in heart weight (g) in group Exercise 3 compared with control ($p<0,01$); Fetal results: 1. ↑ in group Exercise 3 in compared to the other groups ($p<0,05$); ↓ in group Exercise 11 in compared to the other groups ($p<0,05$). 2. ↓ in lung weight in group Exercise 11 in compared with Control ($p<0,05$);
Jones <i>et al.</i> , 1992	Wistar-Kyoto strain	49-56 days/ 125g	Exercise: during 12wks before breeding until 14 GD Control: sedentary before and after conception	Voluntary exercise running wheels. Mean during pre-gestational: 34 ± 4 km/wk Mean during gestational: 22 ± 4 km/wk Control: individually housed in standard rodent cages.	17GD	Maternal analyzes: 1. Uteroplacental weight (g) 2. Length (days) 3. Body weight (day 1, 17) (g) 4. Weight gain (g) 5. Number fetal 6. Number of resorptions 7. Mean arterial pressure (mmHg)	Maternal results: 1. No difference significative ($p>0,05$). 2.No difference significative ($p>0,05$). 3. No difference significative ($p>0,05$). 4. No difference significative ($p>0,05$). 5. No difference significative ($p>0,05$). 6. No difference significative ($p>0,05$). 7. No difference significative ($p>0,05$). Results fetal: 1. No difference significative ($p>0,05$).

						Analyzes fetal: 1. Body weight (g)	
Mottola <i>et al.</i> , 1993	Sprague-Dawley	50-60 days	Exercise: Pregnant running: 3 wks during pre-gestational and during all gestation. Control: sedentary before and after conception	Exercise on a treadmill (10° incline), 30m/min, 1h/day, 5days/wk until 20GD. Control: NA	20GD	Maternal analyzes: 1. Weight gain (g) 2. Fetal number per litter 3. Resorption sites Fetal analyzes: 1. Body weight (g)	Maternal results: 1. ↓ in weight gain ($p<0,05$); 2. No difference significative ($p>0,05$). 3. No difference significative ($p>0,05$). Fetal results: 1. No difference significative ($p>0,05$).
Houghton <i>et al.</i> , 1997	Sprague-Dawley	50-60 days	Exercise: Pregnant running: pre-pregnancy exercise protocol until 19GD. Two groups control: Control: Pregnant control: stopped after conception	Exercise on a treadmill (10° incline), 30m/min, 1h/day, 5days/wk for 3 weeks before mating until 19GD, approximately 60-70% VO2 max. Control: removed chow and	20GD	Fetal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Organs weight (mg)	Fetal results: 1. No difference significative ($p>0,05$). 2. No difference in heart, liver, kidney, brain ($p>0,05$).

			Pregnant nonrunning: not exercise before and after conception. *LHRH all groups	water during exercise.			
Houghton <i>et al.</i> , 2000	Sprague- Dawley	300 days	Exercise: Pregnant running: pre-pregnancy exercise protocol until 19GD. Control: Pregnant nonrunning: not exercise before and after conception. *LHRH all groups	Exercise on a treadmill (10° incline), 30m/min, 1h/day, 5days/wk for 4 weeks until 19GD. Control: removed chow and water during exercise.	20GD	Fetal analyzes: 1. Body mass (g) 2. Organs weight (mg) 3. Fetal organs mass/ fetal body mass (%)	Fetal results: 1. ↓ in body mass (p<0,05). 2. ↓ in heart mass (p<0,05); ↓ in liver mass (p<0,05); ↓ in kidney mass (p<0,05); ↓ in brain mass (p<0,05). 3. ↑ in brain fetal/ body mass (p<0,05).
Turgut <i>et al.</i> , 2005	Wistar	NA	Exercise: Exercise group: 03GD until 19GD Control: pregnant sedentary	Exercise on a treadmill, <10 min/day during 3 days until the initiation of training protocol. The training programme consisted of running at 20m/min for 20min/day, once per day for 19 days for exercise group. Control: NA	20GD	Maternal analyzes: 1. Number of fetuses Fetal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Body height (mm) 3. Organs weight (mg)	Maternal results: 1. No difference significative (p>0,05) Fetal results: 1. ↓ in body weight (p<0,05) 2. No difference significative (p>0,05) 3. ↓ fetal liver weight (p<0,05)

Mottola <i>et al.</i> , 2007	Sprague-Dawley	60-80 days	Exercise: Pregnant running: pre-pregnancy exercise protocol until 18GD. Control: Pregnant control: sedentary before and after conception *LHRH all groups	Exercise on a treadmill (10° incline), 30m/min, 1h/day, 5days/wk for 3 weeks, approximately 60-70% VO₂ max until 18GD. Control: NA	20GD	Maternal analyzes: 1. Maternal weight gain (g) 2. Number/ litter and number of resorption sites Fetal analyzes: 1. Body weight (g)	Maternal results: 1. ↓ in maternal weight gain (g) (p<0,05). 2. No difference significative (p>0,05). Fetal results: 1. ↓ in all fetal body weights (g) (p<0,05); ↓ in random sample fetal body weights (g) (p<0,05).
Abate <i>et al.</i> , 2012	Wistar-Kyoto	245 days	Exercise: Pregnant trained normotensive: 6wks during pre-gestational and during gestation Control: sedentary	Swimming, first week: 10min/day + 10min/day each week until 120min/wk, 5 days/wk for 9 weeks. Control: 1 min/day in tank aquatic	20GD	Fetal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Body length (cm)	Fetal results: 1. No difference significative (p>0,05). 2. No difference significative (p>0,05).
Gilbert <i>et al.</i> , 2012 A “Exercise training..”	Sprague-Dawley	21 days	Exercise: Normal pregnant + exercise: 6 wks during pre-gestational and during gestation	Voluntary exercise running wheels. Mean of exercise: 30,4km/wk. Control: individually housed in standard rodent cages.	19GD	Maternal analyzes: 1. Mean arterial pressure maternal Fetal analyzes: 1. Body weight (g)	Maternal results: 1. No difference significative (p>0,05). Fetal results: 1. No difference significative (p>0,05).

			Control: Normal pregnant: sedentary before and after conception				
Volpato <i>et al.</i> , 2015	Wistar	NA	Exercise: Control exercised: all gestation Control: pregnant sedentary	Swimming Adaptation (Pre-gestational): 15min/day, 5 days/wk, depth of 10cm, 32°C 01GD: 20min/day + 10min/day each day until 60min/day, depth of 40cm, 32°C Control: remained in water at a depth of 10 cm, 32°C	21GD	Maternal analyzes: 1. Maternal weight (g) 2. Glucose serum level maternal (mg/dL) Fetal analyzes: 1. Body weight (g)	Maternal results: 1. ↓ in maternal weight gain ($p<0,05$); ↓ in maternal weight gain minus gravid uterus weight ($p<0,05$). 2. No difference significative ($p>0,05$). Fetal results: 1. ↓ in body weight ($p<0,05$)
Songstad <i>et al.</i> , 2015	Sprague-Dawley	63-99 days/ 233g	Exercise (HIIT): 3 wks during pre-gestational and during gestation. Control: sedentary before and after conception	High Intensity Interval Training Warm-up: 5min at low speed ($<60\%$ do VO_2 max); 10 bouts for 4 min ($85-90\%$ VO_2 max) alternating with 2 min ($50-60\%$), 25° inclination, 5days/wk for 3 weeks pre-gestational and 3 weeks gestational Control: were not exposed to treadmill running.	20GD	Maternal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Heart weight (g) Fetal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Heart weight (mg)	Maternal results: 1. No difference significative ($p>0,05$). 2. No difference significative ($p>0,05$). Fetal results: 1. No difference significative ($p>0,05$). 2. No difference significative ($p>0,05$).
Barzanjeh	Wistar	56	Exercise: all	Swimming	21GD	Maternal analyzes:	Maternal results:

<i>et al.</i> , 2016		days/ 200- 250g	gestation Control: pregnant sedentary	Adaptation (Pre-gestational): 15min/day, 5 days/wk, depth of 10cm, 32°C 01GD: 20min/day + 10min/day each day until 60min/day, depth of 40cm, 32°C Control: remained in water at a depth of 10 cm, 32°C		1.Abortion number Fetal analyzes: 1. Birth weight 2. Offspring weight after 60 days	1. No difference significative (p>0,05). Fetal results: 1. No difference significative (p>0,05). 2. No difference significative (p>0,05).
Mangwiro <i>et al.</i> , 2018 A “... in rats upregulates the placental”	Wystar- Kyoto	56 days	Two groups exercised: Exercise (Ex): exercised before and after pregnancy (16wk – 24wk) Pregnant Exercise (PregEx): Sedentary during pre- gestational and first week gestation, exercised on 2 wk until 20GD Control: Sedentary before and after	Exercise on treadmill Exercise group: Pre-gestational: 15m/min for 20min/day + 10min/day each until 60min/day (20m/min) Gestational: First week: 17m/min, 50 min/day Second week: 13m/min, 30 min/day Third week: 11m/min, 20 min/day Pregnant exercise group: Sedentary during pre-gestational and first week gestation. Second week: 13m/min, 30 min/day Third week: 11m/min, 20	20GD	Fetal analyzes: 1. Body weight (g)	Fetal results: 1. ↑ in fetal weight in group Exercise (p<0,05)

			conception	min/day			
				Control: Sedentary rats were placed on a stationary treadmill for the same duration as the exercising rats.			
Fragoso <i>et al.</i> , 2020	Wistar	85-95 days	Exercise: Active: 1-5km/day Very Active: 5-15km/day Control: Inactive: 0-1km/day	Voluntary exercise running wheels.	20GD	Maternal analyzes: 1. Gain of body weight (g) 2. Food intake (g/day) 3. Glycaemia at 20GD (mg/dl) 4. Number of fetuses Fetal analyzes: 1. Body weight (g)	Maternal results: 1. ↑ in gain of body weight in very active group in compared other groups (p<0,05). 2. ↑ in food intake in very active group in compared other groups (p<0,05). 3. No difference significative (p>0,05) 4. ↑ number of fetuses in very active group in compared inactive (p<0,05) Fetal results: 1. No difference significative (p>0,05)
Son <i>et al.</i> , 2019	C57BL/6J	56 days	Exercise: 1wk before conception until 18GD Control: sedentary	Exercise on treadmill. Pre-gestational: 10m/min, 10min/day, 3 day/ week. Gestational: Warm-up: 5m/min for 10 min Exercise: 10-14m/min for 40 min Cooling down: 5m/min for 10 min	18GD	Maternal analyzes: 1. Body weight gain (g) 2. Food intake (Kcal/day). 3. Relative fat wet weight (g) 4. Blood plasma glucose (mg/dL) and	Maternal results: 1. ↓ in Exercise (p<0,05). 2. No difference significative (p>0,05). 3. ↑ in brown adipose tissue in group Exercise (p<0,05); ↓ in inguinal white adipose tissue in group Exercise (p<0,05); gonadal white adipose tissue (p>0,05).

				First week: 40% VO₂ max Second week: 65% VO₂ max Third week: 50% VO₂ max Control: rats were placed on the treadmill for 1h daily with the speed set at 0m/min⁻¹.		insulin (ng/mL) 5. Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) Fetal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Blood plasma glucose (mg/dL) and insulin (ng/mL) 3. HOMA-IR	4. ↓ in blood glucose (p<0,05) and ↓ in blood insulin (p<0,05). 5. ↓ in HOMA-IR (p<0,05) Fetal results: 1. No difference significative (p>0,05). 2. ↓ in blood glucose (p<0,05) and ↓ in blood insulin (p<0,05). 3. ↓ in HOMA-IR (p<0,05).
Song <i>et al.</i> , 2020	Sprague-Dawley	210-220g	Exercise: Running wheels: during all gestation Control: Sedentary	Voluntary exercise running wheels. Control: individually housed in standard rodent cages.	20GD	Maternal analyzes: 1. Body weight (g) 2. Plasma leptin and insulin (pg/ml) Fetal analyzes: 1. Adipose tissue subcutaneous weight (g)	Maternal results: 1. No difference significative (p>0,05). 2. No difference significative (p>0,05). Fetal analyzes: 1. No difference significative (p>0,05).

GD: gestational day; NA: Not applicable; WK: week.

ANEXO A - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DA UFPE



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: 2126 8842
ceua@ufpe.br

Recife, 15 de abril de 2019

Ofício nº 18/19

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Prof.^a Raquel da Silva Aragão**
Centro Acadêmico de Vitória - Cav
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº **0059/2018**

Certificamos que a proposta intitulada **"Treinamento resistido durante a gestação associado ou não à dieta hiperlipídica materna: um estudo sobre as repercussões maternas, placentárias, fetais e do desenvolvimento motor da prole."** registrado com o nº **0059/2018** sob a responsabilidade de **Prof.^a Raquel da Silva Aragão** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 27/03/2019.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/05/2019 a 01/01/2022
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogenico
Nº de animais	334
Peso/Idade	220-250g reprodutores e gestantes e ao nascimento 50 – 70g filhotes de 21 dias
Sexo	Macho (246) fêmea (68)
Origem	Bioterio do Departamento de Nutrição/UFPE

Atenciosamente,


 Prof. Sebastião R. F. Silva
 Vice-Presidente CEUA/UFPE
 SIAPE 2345691