



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Potenciais fatores maternos associados à composição nutricional do
leite humano**

Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral

Rio de Janeiro
Outubro de 2021



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Potenciais fatores maternos associados à composição nutricional do
leite humano**

Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral

Tese apresentada à Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Maria Elisabeth Lopes Moreira

Coorientadora: Prof^ª Dr^ª Daniele Marano

Rio de Janeiro
Outubro de 2021

**POTENCIAIS FATORES MATERNOS ASSOCIADOS À COMPOSIÇÃO
NUTRICIONAL DO LEITE HUMANO**

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Maria Elisabeth Lopes Moreira

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
(IFF/Fiocruz) - Orientadora

Prof^a Dr^a Daniele Marano

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
(IFF/Fiocruz) - Coorientadora

Prof Dr Cristiano Siqueira Bocollini

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
(ICICT/Fiocruz)
Examinador

Prof^a Dr^a Danielle Aparecida da Silva

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
(IFF/Fiocruz)
Examinadora

Prof Dr Alan Araujo Vieira

Universidade Federal Fluminense (UFF)
Examinador

Prof^a Dr^a Mariza Miranda Theme Filha

Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/Fiocruz)
Examinadora

FICHA CATALOGRÁFICA

"Um livro, uma caneta, uma criança e um professor podem mudar o mundo"

Malala Yousafzai

*Dedico este trabalho a todas as
gestantes e crianças*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar, proteger e colocar pessoas tão especiais em minha vida;

À Nossa Senhora, por sempre iluminar meus caminhos;

À minha orientadora Maria Elisabeth Lopes Moreira, pela confiança desde o início da minha jornada acadêmica e pelas diversas oportunidades. Sua dedicação e compromisso com a pesquisa me inspira;

À minha coorientadora Daniele Marano, por toda disponibilidade, compreensão, ajuda e amizade durante esse período, sem seu apoio não teria sido possível. Tenho muito orgulho de caminhar ao seu lado;

À banca examinadora (Alan Araujo Vieira, Cristiano Boccolini, Daniele Aparecida da Silva e Mariza Theme), ilustres pesquisadores a quem muito admiro, respeito. Grande privilégio aprender com vocês. Ser avaliada por vocês muito me honra;

Às minhas queridas amigas do IFF - Andreia Dunshee, Leila Lopes, Paloma Brandão, Tainá Marques e Sylvia Nehab. Obrigada por todo companheirismo e amizade durante esses anos. Não vou esquecer os nossos sorrisos, parceria, convívio e amizade;

À equipe de pesquisa clínica do IFF, por estarem sempre dispostos a ajudar e repassar conhecimento;

À equipe do laboratório de Farmanguinhos, Marcelo Raul Romero Tappin, Rafaella Cruz de Azevedo Silva e Virginia Garcia Correia, por toda paciência e por estarem sempre dispostos a repassar conhecimento;

À equipe do banco de leite, por toda disponibilidade e apoio durante esses anos;

À minha querida amiga da docência Natalia Boia, por partilhar comigo essa caminhada tão desafiadora, que sorte a minha ter você como parceira de trabalho;

Aos meus pais, Laura e José Paulo, por estarem sempre ao meu lado, por apoiarem minhas escolhas e por serem meu porto seguro. O meu amor por vocês é infinito;

Aos meus irmãos, Felipe, Juliana, Leonardo e Luiza. Obrigada por toda amizade, torcida e apoio. Meu orgulho por vocês é infinito. Amo vocês;

À minha vovó tila (*in memorian*), por ser minha inspiração, minha grande amiga. Obrigada por continuar cuidando de mim aí de cima. Te amo infinito;

À minha vovó lu, por ser a primeira a me incentivar nessa profissão, por sempre me dar carinho e muito amor. Te amo muito;

Ao meu nonno, por todo carinho e amizade. Sua força me inspira. Te amo muito;

Ao meu vovô Hugo (*in memorian*), meu anjo da guarda, por me proteger e olhar por mim. Te amo muito;

Às minhas tias, Alessandra, Maria Luisa, Francesca, Isabella, Lilia, por todo apoio e carinho;

Ao meu marido Fernando, meu parceiro de vida. Obrigada por todo carinho, amizade e paciência, com você sou muito mais feliz;

À minha sogra Sheila e meus cunhados Renata e Gabriel, por todo apoio durante esse período;

Aos meus amigos e familiares que compreenderam a minha ausência em inúmeros momentos e que foram solidários durante este período;

Às mulheres que aceitaram participar da nossa pesquisa. Que este trabalho seja útil para a saúde da mulher e da criança em nosso país.

Em especial, à minha filha, que em tão pouco tempo já transformou a minha vida. Ter você é a minha maior realização, que sua vida seja muito abençoada. Eu e seu pai estamos te esperando com muita alegria e amor.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	13
2. JUSTIFICATIVA	15
3. OBJETIVO GERAL	16
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
5. REFERENCIAL TEÓRICO	17
5.1 Leite Humano	17
5.1.1 <i>Marco histórico</i>	17
5.1.2 <i>Fisiologia de lactação</i>	22
5.1.3 <i>Glândula mamária</i>	24
5.1.4 <i>Composição nutricional</i>	25
5.1.5 <i>Potenciais fatores associados à composição nutricional do leite materno</i> .	31
6. MÉTODOS	40
7. RESULTADOS	52
ARTIGO 1 – Morbidades maternas modificam a composição nutricional do leite humano?	53
ARTIGO 2 – Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?	62
ARTIGO 3 – What Are the Maternal Factors That Potentially Intervenes in the Nutritional Composition of Human Milk?	71
ARTIGO 4 – O excesso de peso modifica a composição nutricional do leite materno? Uma revisão sistemática.	82
ARTIGO 5 – Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review.	95
ARTIGO 6 – Are therechanges in the fatty acid profile of breast milk with supplementation of omega-3 sources? a systematic review.	104
ARTIGO 7 – Excesso de peso pré-gestacional e conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano: proposta de um modelo teórico de causalidade	119
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	136
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	139
APÊNDICES E ANEXOS	149
APÊNDICE 1 - RELATÓRIO DE ATIVIDADES	150
APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..	153
APÊNDICE 3 - QUESTIONÁRIOS	156
ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	170
ANEXO 2 - CERTIFICADO (UNIVERSITY OF ROME TOR VERGATA).....	171

APRESENTAÇÃO

O trabalho apresentado consiste na tese de doutorado intitulada “**Potenciais fatores maternos associados à composição nutricional do leite humano**”. Os resultados desta tese serão apresentados em sete artigos, a saber: dois artigos advindos do estudo maior denominado “**Morbidades e hábitos nutricionais durante a gestação impactam os macronutrientes e hormônios do leite materno e composição corporal do recém-nascido a termo?**” conduzido pelo grupo de Pesquisa Clínica em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (FIOCRUZ), localizado no Município do Rio de Janeiro, quatro revisões sistemáticas e um artigo que avaliou um modelo teórico de causalidade.

Os principais achados estarão destacados na seção de considerações finais, ressaltando-se a importância dos mesmos para o meio científico e para as práticas de saúde pública.

RESUMO

O leite materno é considerado a melhor fonte de alimentação infantil e representa uma das experiências nutricionais mais precoces do recém-nascido dando continuidade à nutrição iniciada na vida intrauterina. Apesar de inúmeros estudos já terem elucidado grande parte de fatores associados à composição nutricional do leite, ressalta-se que a maioria esclareceu essas associações de forma isolada e com resultados contraditórios. Esta tese investigou, através de uma coletânea de artigos, os potenciais fatores associados à composição nutricional do leite humano. Para isso, foram escritos sete artigos já publicados, a saber: quatro revisões sistemáticas dois artigos originais advindos do estudo maior denominado “Morbidades e hábitos nutricionais durante a gestação impactam os macronutrientes e hormônios do leite materno e composição corporal do recém-nascido a termo?” e um manuscrito que propôs um modelo teórico de causalidade entre o excesso de peso pré-gestacional e conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano. Com os resultados obtidos, pode-se observar que diversos fatores maternos podem acarretar modificações na composição de macronutrientes do leite humano, sobretudo o excesso de peso materno pré-gestacional, o ganho de peso gestacional inadequado, o hábito de fumar, a presença de diabetes *mellitus* e/ou hipertensão arterial sistêmica. No que diz respeito aos ácidos graxos poli-insaturados, foi observado, a partir da revisão sistemática realizada, que o leite maduro de mulheres com excesso de peso tem um conteúdo pró-inflamatório maior comparado ao leite de mulheres com peso adequado. Já em relação à construção do modelo causal entre o excesso de peso pré-gestacional e a razão de ômega-6 para ômega-3 no leite humano, o gráfico acíclico direcionado proposto conduziu um conjunto mínimo de variáveis ((condições socioeconômicas (raça, escolaridade, renda), o intervalo interpartal, a idade materna e o padrão de consumo alimentar) para ajustar a fim de estimar o efeito total entre exposição e desfecho. É importante ressaltar que mesmo que alguns fatores maternos possam ocasionar modificações nutricionais no leite humano, o aleitamento materno deve ser estimulado e fortemente encorajado exclusivamente até o 6º mês de vida do recém-nascido e complementado até os dois anos ou mais. Espera-se que, com os resultados desse estudo, os principais fatores associados à composição nutricional do leite humano sejam considerados na prática clínica dos profissionais de saúde. Além disso, é importante pontuar a importância do acompanhamento da mulher antes da concepção e na incorporação de cuidados pré-natais o mais precocemente possível na gestação, com o

objetivo de reduzir os desfechos obstétricos desfavoráveis, favorecendo o crescimento e desenvolvimento infantil adequado com repercussões ao longo de todo o ciclo vital.

Palavras-chave: Leite Humano; Macronutrientes; Composição Nutricional Excesso de Peso; Diabetes; Hipertensão Arterial Sistêmica; Ácidos Graxos Ômega-3; Ácidos Graxos Ômega-6; Causalidade; Gráficos Acíclicos Dirigidos; Fatores de Confusão; Revisão Sistemática.

1. INTRODUÇÃO

O leite materno é considerado a melhor fonte de alimentação infantil e representa uma das experiências nutricionais mais precoces do recém-nascido dando continuidade à nutrição iniciada na vida intrauterina (Victora et al., 2016).

Apesar de o leite materno ser presente desde o surgimento da raça humana, esse alimento ainda não é completamente conhecido devido suas várias especificidades, o que ainda o mantém como objeto de diversas pesquisas (Victora et al., 2016). Várias evidências têm mostrado que além das propriedades nutricionais, o leite materno contém uma variedade de agentes bioativos que modificam a função do trato gastrointestinal e do sistema imunológico, podendo influenciar no crescimento e no desenvolvimento infantil (Jagiello & Chertok, 2015; Martin et al., 2016). Sendo, portanto, mais que um alimento e sim o “medicamento” personalizado mais específico que o recém-nascido receberá (Victora et al., 2016), oferecido em um momento em que a expressão gênica está sendo ajustada para a vida (Ballard & Morrow, 2013).

O aleitamento materno é recomendado em regime exclusivo, como única fonte de nutrientes, nos seis primeiros meses de vida e, a partir daí, há necessidade da complementação alimentar, sendo o aleitamento mantido durante dois anos ou mais. Portanto, os primeiros mil dias de vida do recém-nascido, que compreende o período gestacional até o segundo ano de vida, constitui a primeira janela de oportunidade para construção de uma sociedade mais saudável (WHO, 2013).

O leite materno contém lipídeos, proteínas, carboidratos, vitaminas, minerais, substâncias imunocompetentes (imunoglobulina A (IgA) enzimas, interferón), além de fatores tróficos ou moduladores de crescimento (Costa & Sabarense, 2010). Em relação aos macronutrientes, a lactose é o principal carboidrato encontrado, a lactoalbumina

* São os sons ouvidos durante a aferição da pressão arterial através de meios não invasivos. O nome refere-se ao médico russo que os descreveu, Nikolai Korotkoff.

representa 80% das proteínas presentes e os triacilgliceróis compõem 98% dos lipídios (Valentine et al., 2010).

A composição nutricional do leite materno pode ser modificada por inúmeros fatores, dentre os quais, destacam-se: o período de gestação, o estágio de lactação (coloostro/leite de transição/leite maduro), a fisiologia circadiana, duração da mamada (fração emulsão, suspensão ou solução), características maternas (França et al., 2012; França et al., 2013), entre outros.

Apesar de inúmeros estudos já terem elucidado grande parte de fatores associados à composição nutricional do leite, ressalta-se que a maioria esclareceu essas associações de forma isolada obtendo resultados contraditórios. Portanto, o presente estudo tem como objetivo, através de uma coletânea de artigos, avaliar os potenciais fatores associados à composição nutricional do leite humano.

2. JUSTIFICATIVA

É reconhecido que o padrão nutricional e os hábitos de vida podem influenciar o fenótipo do indivíduo e, conseqüentemente, sua qualidade de vida futura. As evidências mostram que a criança tem melhor chance de maximizar seu potencial de crescimento e de desenvolvimento quando estão bem nutridas, cuidadas e com oportunidades de aprendizado desde o nascimento (Moreira & Goldani, 2010).

Reconhecendo a importância e a necessidade de uma intervenção precoce, os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas incluíram a redução da mortalidade infantil e a melhora da saúde das gestantes.

Para obter resultados nesse processo, é de extrema importância a realização de estudos que avaliem a composição nutricional do leite humano. Ressalta-se que o leite humano otimiza a saúde neonatal e melhora a sobrevivência infantil. Pelo fato desse alimento ser recomendado como única fonte de nutrição até os seis meses de vida e uma importante fonte alimentar até os dois anos de vida, é de extrema importância a garantia da qualidade nutricional do leite humano visando os efeitos benéficos para a saúde do recém-nascido.

Portanto, o presente estudo propõe a avaliação de potenciais fatores maternos associados à composição nutricional do leite humano através de uma coletânea de artigos. Tal estratégia visa contribuir com protocolos de atendimento clínico para identificação e monitoramento de indicadores que possam ser incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) indo ao encontro do plano quadrienal do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente (IFF) que tem como objetivo gerar conhecimento na área de cuidado materno infantil com ampliação do número de pesquisas em áreas prioritárias.

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar os potenciais fatores maternos associados à composição nutricional do leite humano.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.1** Realizar revisão sistemática para avaliar a associação entre as morbidades maternas e o conteúdo de macronutrientes e valor energético do leite humano;
- 4.2** Avaliar a associação entre as morbidades maternas e conteúdo de macronutrientes e valor energético do leite humano;
- 4.3** Avaliar os potenciais fatores maternos associados à composição nutricional do leite humano através de uma análise hierárquica;
- 4.4** Realizar revisão sistemática para avaliar a associação entre estado nutricional pré-gestacional e conteúdo de macronutrientes e valor energético do leite humano.
- 4.5** Realizar revisão sistemática para avaliar a associação entre estado nutricional pré-gestacional e conteúdo do ácido graxo poli-insaturado do leite humano;
- 4.6** Avaliar se existem mudanças no perfil de ácidos graxos no leite materno com a suplementação de fontes de ômega 3 através de uma revisão sistemática;
- 4.7** Propor modelo teórico de causalidade entre estado nutricional pré-gestacional e composição de ácidos graxos poli-insaturados do leite humano.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 Leite Humano

5.1.1 Marco histórico

O leite humano está presente desde o surgimento da raça humana, porém ainda não é completamente conhecido visto suas várias especificidades, o que ainda o mantém como objeto de diversas pesquisas (Victora et al., 2016).

A preocupação com a promoção da amamentação no campo da saúde pública não é um fato contemporâneo. Entre os anos de 460 a 370 a.C, Hipócrates já ressaltava os benefícios da amamentação como dieta higiênica, mostrando que a mortalidade infantil era maior em crianças que não eram amamentadas. Os filósofos contemporâneos eram a favor da amamentação e se posicionavam contra as denominadas amas-de-leite (mulheres que davam de mamar a crianças de outras mães). Fato este que deu origem ao Código Teodosiano que continha as táticas de intervenções políticas, “moldando” o comportamento feminino no século V, em Roma (Badinter, 1985).

Com o aparecimento do cristianismo, o incentivo à prática do aleitamento materno permaneceu (Vinagre et al., 2001). Porém, entre os séculos XII e XIII, a igreja passou a exercer um controle rigoroso sobre o comportamento feminino, tendo as mulheres e seus filhos uma situação de inferioridade na sociedade. As nutrizes eram consideradas sujas e o ato de amamentar, animalesco e comprometedor da beleza física e da sexualidade. Pensamento este, que persistiu até o final do século XVII (Badinter, 1985).

Já no século XVIII, o desmame precoce contribuiu para que a mortalidade infantil chegasse a 99,6% das crianças em Dublin, onde não havia a opção da ama de leite. Em Londres e em Paris, mesmo com amamentação realizada pelas amas de leite, esta proporção chegou a 56% e 80%, respectivamente (Vinagre et al., 2001). Esse aumento da mortalidade das crianças até um ano de idade causou uma ameaça econômica por escassez

de mão de obra, em consequência do despovoamento. A criança, antes negligenciada, assumiu um valor mercantil e o Estado necessitou da participação feminina para conservá-la viva (Badinter, 1985).

No final do século XIX, a mortalidade infantil nas classes mais pobres continuava elevada. Estima-se que a mortalidade infantil variou entre 15 e 25%, chegando a 90% quando as crianças eram órfãs e não tinham uma “mãe substituta” para a amamentação. Decompondo esse cenário, no contexto da industrialização, urbanização e a emancipação feminina, um dos desafios nutricionais era a alimentação adequada das crianças dentro do novo estilo de vida, dos valores culturais e dos papéis sociais das mães e mulheres responsáveis pelos cuidados às crianças (Lo, 1996).

Em 1911, foi obtido o leite em pó iniciando a era do aleitamento artificial (Vinagre et al., 2001). Os primeiros substitutos do leite humano usavam como exemplo o conhecimento disponível, bastante limitado, sobre o valor nutricional do leite humano, bem como a fisiologia e necessidades nutricionais da criança. O critério básico para avaliar a adequação nutricional era o crescimento. A propaganda exacerbada, o apoio dos profissionais de saúde e o ingresso da mulher no mercado de trabalho contribuíram para a introdução do leite artificial e consequente continuidade na redução da prática do aleitamento materno no século XIX (Rea, 1990).

A preocupação em retomar a prática da amamentação ressurgiu apenas frente à alta incidência de mortalidade infantil, à desnutrição e às baixas taxas de aleitamento materno exclusivo nas décadas de 70 e 90. Desta forma, foram criados programas de incentivo, promoção e proteção à amamentação (Monteiro, 2006).

Para elevar as taxas de aleitamento materno, o Governo Federal do Brasil implantou, em 1981, o *Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno* (PNIAM) por meio do Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição em convênio com o

Fundo das Nações Unidas para a Infância (MS, 1981). Esse programa foi pautado por inúmeras ações visando à promoção (campanhas publicitárias veiculadas pelos meios de comunicação de massa e treinamento de profissionais de saúde), à proteção (criação de leis trabalhistas de proteção à amamentação e controle de marketing e comercialização de leites artificiais) e ao apoio do aleitamento materno (elaboração de material educativo, criação de grupos de apoio à amamentação na comunidade e aconselhamento individual) (MS, 2017). Muitas normas foram disseminadas e se passou a refletir com maior engajamento resgate do aleitamento materno exclusivo em nosso país. Diversas estratégias foram adotadas, dentre elas podemos citar:

- A implementação, em 1988, do Código Internacional de Comercialização dos Substitutos do Leite Materno. O Brasil regulamentou portarias e resoluções (Resolução RDC nº 221/2002, Resolução RDC nº 222/2002, Portaria nº 2.051/2001) que compuseram a Norma Brasileira de Comercialização de Alimentos para Lactentes e Crianças de 1ª Infância, Bicos, Chupetas e Mamadeiras (NBCAL), regulando a divulgação e rotulagem de produtos destinados a menores de três anos de idade e assegurando a não interferência no aleitamento materno (Lei 11265/06).
- Ainda em 1988, a Constituição Brasileira previu o direito da mulher trabalhadora a 120 dias de licença maternidade e o direito ao pai a cinco dias de licença paternidade (BRASIL, 1991). Constituindo um aliado à prática do aleitamento materno exclusivo, pois permite que a mãe trabalhadora mantenha sua renda e possibilita dedicação integral ao filho (Rimes et al., 2019).
- Em 1989, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Fundo das Nações Unidas para Infância (Unicef) publicaram os Dez Passos para o Sucesso do Aleitamento Materno para reforçar a promoção, proteção e apoio à amamentação.

- Em 1990, com o objetivo de intensificar os programas relacionados à saúde e redução de óbitos na primeira infância, o governo brasileiro criou o Projeto de Redução da Mortalidade Infantil (PRMI) e a Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano (Bosi & Machado, 2005).
- Em 1991 foi lançada a Iniciativa Hospital Amigo da Criança (IHAC) que é um processo de acreditação para que o hospital seja credenciado como Amigo da Criança. Para o alcance desse objetivo, o hospital deve cumprir os Dez Passos para o Sucesso da Amamentação e não aceitar doação de substitutos do leite materno (MS, 2017).
- Em 2006, foi designado o Comitê Nacional de Aleitamento Materno que visava auxiliar e amparar a atuação das ações de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno (MS, 2017).
- Em 2008, o Ministério da Saúde seguiu com a política em prol da promoção do aleitamento materno na Atenção Básica com a criação da Rede Amamenta Brasil, focado na conscientização e reavaliação do trabalho interdisciplinar nas unidades básicas (Passanha et al., 2013).
- Em 2013, a Estratégia Amamenta e Alimenta Brasil (EAAB) foi implantada pela Portaria nº1920 e integrou a Rede Amamenta Brasil (2008) e a Estratégia Nacional de Promoção da Alimentação Complementar Saudável (ENPACS) (2009). A EAAB visa melhorar as atuações de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno e alimentação complementar para menores de dois anos, com capacitação dos profissionais da atenção básica (MS, 2017).
- Em 2015, foi instituída a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC) com o objetivo de promover o aleitamento materno e proteger a saúde da criança a fim de reduzir a morbimortalidade (MS, 2017). Essa política foi

estruturada em sete eixos, sendo que um deles está relacionado à promoção do aleitamento materno e da alimentação complementar saudável, a fim de fortalecer as ações já existentes.

- Mais recentemente foi publicada a Lei nº 13.435/2017 que considerou agosto como o Mês do Aleitamento Materno (agosto Dourado). Essa lei teve os seguintes objetivos: intensificar ações intersetoriais de conscientização e esclarecimento sobre a importância do aleitamento materno; realizar palestras e eventos; reunir com a comunidade; divulgar ações de aleitamento em espaços públicos (MS, 2017).

Ao longo dos anos foram realizadas importantes pesquisas de âmbito nacional para avaliar o aleitamento materno no Brasil. Dentre essas, se destacam a Pesquisa Nacional de Demografia em Saúde (PNDS), realizada em 1986, 1996 e 2006 e o Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI), que avaliou 14.584 crianças menores de cinco anos em todas as regiões do Brasil, incluindo as residentes nas zonas rural e urbana.

Com base nos resultados das pesquisas supracitadas, é possível realizar uma análise temporal do aleitamento materno no decorrer dos últimos 34 anos no país. Os inquéritos nacionais realizados a partir de 1975 vêm mostrando uma tendência ascendente das prevalências de aleitamento materno. Contudo, a partir do ano de 2006, foi verificada uma estabilização tanto na prevalência de amamentação exclusiva em crianças menores de seis meses quanto na do aleitamento materno em menores de 24 meses de idade (Boccolini et al., 2017).

Já entre 2013 e 2020, de acordo com os resultados preliminares publicados pelo ENANI (2020), foi observado aumento da prevalência do AME entre os menores de seis meses passando de 36,6% em 2013 para 45,7% em 2020, correspondendo um incremento

de 1,3% ao ano. Padrão semelhante foi observado em relação a prevalência do AME entre os menores de quatro meses, apresentando acréscimo de 4,7% em 1986 para 60,0% em 2020, representando aumento absoluto de 55,3% e relativo de 12,8 vezes (ENANI, 2020).

O aumento da prevalência e duração do aleitamento materno observado a partir da década de 1970 (Venancio et al., 2013) pode ter contribuído de forma significativa para a melhoria dos indicadores de saúde da criança no Brasil (Boccolini et al., 2012), reduzindo, por exemplo, as internações hospitalares por diarreias e infecções respiratórias em crianças menores de um ano no país (Boccolini et al., 2012, Boccolini et al., 2013).

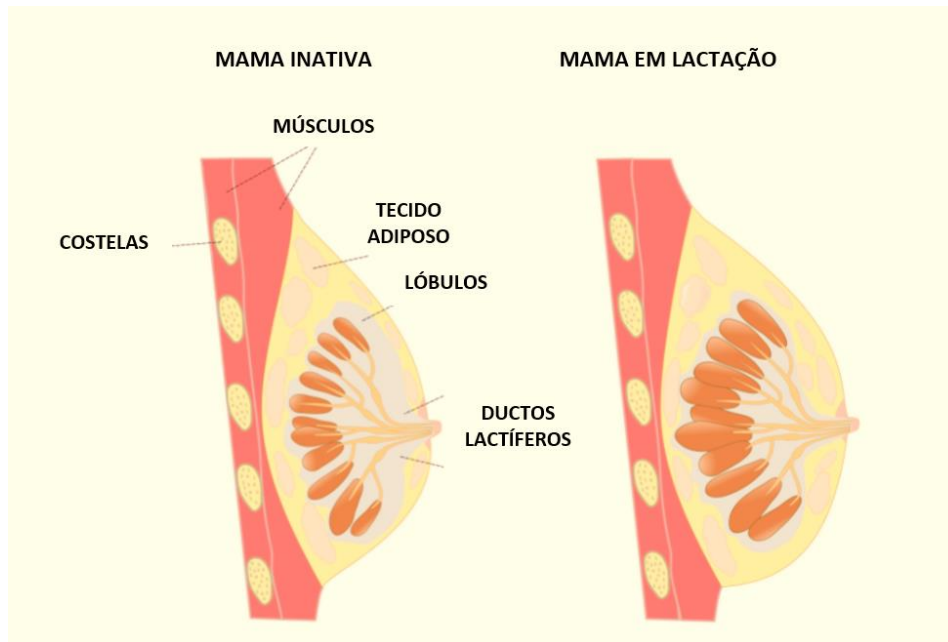
5.1.2 Fisiologia de lactação

A glândula mamária passa por distintas fases de desenvolvimento, desde a vida embrionária até sua completa maturação e capacitação para a lactação, que chegará ao seu ápice na gravidez e lactação (Rego, 2001). Contudo, ainda após o parto, a glândula mamária continua sua maturação estrutural, até alcançar, conforme a demanda do recém-nascido, produção copiosa de leite (Carvalho & Gomes, 2016).

Neste processo de desenvolvimento agem fatores genéticos, metabólicos, nervosos, hormonais, e nutricionais, que, em condições normais atuam de forma sinérgica e harmoniosa. Dentre estes fatores, a influência hormonal tem fundamental relevância (Musumeci et al., 2015).

Durante a gravidez, sob a influência de hormônios reprodutivos, como estrogênio, progesterona, prolactina, lactogênio placentário humano e esteróides placentários a glândula mamária amadurece, principalmente no terceiro trimestre da gravidez, pela ação morfogênica dos hormônios supracitados nas glândulas mamárias através do desenvolvimento do sistema lóbulo-alveolar (Lawrence & Lawrence, 2011).

Figura 1. Diferença entre a mama inativa (antes da lactação) e a mama em lactação



FONTE: ellepigrafica/shutterstock.com

Por ocasião do parto e da expulsão da placenta, a fonte dos hormônios coriônicos cessa imediatamente, diminuindo de modo abrupto os níveis circulantes de estrogênios e progesterona, enquanto a taxa da prolactina (hormônio galactogênico) continua elevada para estimular fortemente a secreção do leite (Rego, 2001). Com níveis baixos desses hormônios esteroides, a ação da prolactina se torna intensa fazendo com que a glândula mamária conclua sua maturação e diferenciação final em um órgão produtor de leite. Esse fenômeno, porém, não é imediato e necessita de alguns dias para sua conclusão, sendo acelerado por estímulos característicos da interação mãe-recém-nascido (Alves et al., 2015).

A primeira secreção da mama é o colostro, produto da mama puerperal, nutritivo e protetor, produzido pelo epitélio mamário não totalmente diferenciado. Neste há permeabilidade para o alvéolo de nutrientes do sangue, de importantes imunoglobulinas e interleucinas, bem como de células dos sistemas imunológico e hemocitopóico que atuarão na proteção e no desenvolvimento dos sistemas digestório e imunológico do recém-nascido (Carvalho & Gomes, 2016).

Somente com a diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona é que a mama iniciará a lactopoese. O fenômeno final pós-parto de transformação da mama em órgão produtor, com consequente ejeção de leite, é denominado apojadura. Durante esse processo, ocorre a diferenciação final das células secretoras dos alvéolos das glândulas mamárias, promovida pela prolactina, como já mencionado. Nessa fase, a mama ganha volume na glândula mamária, em função da maior quantidade de alvéolos maduros (formado por células produtoras com conexões intercelulares firmes que resultam no surgimento da glândula) e do maior aporte sanguíneo ao tecido adjacente, fundamental para o fornecimento de precursores nutricionais básicos do leite e da energia necessária para as reações anabólicas do metabolismo secretor (MS, 2009; Carvalho & Gomes, 2016).

5.1.3 Glândula mamária

A diversidade do arranjo ductal do epitélio glandular mamário está diretamente relacionada à formulação dos seus produtos de secreção: o colostro e o leite maduro, que diferem em concentração dos elementos em correspondência com o desenvolvimento da glândula. Portanto, a variabilidade do desenvolvimento do sistema ductal e a consequente diferenciação e maturidade das células mamárias fazem com que sua secreção, o leite, contenha elementos da produção do epitélio maduro e do não maduro. Assim, além de seus componentes nutricionais como proteínas, carboidratos e lipídios, o leite contém, em diferentes quantidades, células-tronco e células diferenciadas, elementos filtrados do sangue e do tecido materno para a luz das glândulas. Sendo assim, o colostro e o leite maduro são produtos da glândula mamária com concentração diferente dos mesmos elementos básicos (Ballard & Morrow, 2013; Carvalho & Gomes, 2016).

O desenvolvimento da mama e de sua secreção segue paralelo às necessidades de desenvolvimento do sistema digestório e do sistema imunológico do recém-nascido, em perfeita sincronia (Carvalho & Gomes, 2016).

Quadro 1. Vias secretoras envolvidas na síntese do leite humano

VIAS TRANSCELULARES	Síntese e secreção de gordura	Os lipídios são transportados para o lúmen alveolar pelo glóbulo de gordura do leite que consiste em um núcleo de triglicerídeo rodeado por uma membrana fosfolipídica para prevenir a coagulação dos glóbulos e melhorar a eficácia da secreção.
	Exocitose da proteína do leite e lactose	Proteína, lactose e cálcio são exocitados nas vesículas secretoras de Golgi.
	Secreção de íons e água	Água e pequenos íons, como sódio, potássio, cloro e os monossacarídeos são secretados por transporte direto
	Transcitose de substâncias como imunoglobulinas	Macromoléculas como imunoglobulinas, proteínas, hormônios e fatores de crescimento são transportados em vesículas do plasma materno para o lúmen alveolar
VIA PARACELULAR	Passagem de componentes do plasma e leucócitos	Responsável pela passagem de componentes do plasma e leucócitos entre as células epiteliais

Fonte: Early Nutrition eAcademy (ENeA).

5.1.4 Composição nutricional

O leite humano é um fluido biológico complexo com milhares de componentes importantes para a saúde, crescimento, desenvolvimento e imunidade da criança (Ballard & Morrow, 2013; Jagiello & Chertok, 2015). Sendo, portanto, não apenas um alimento perfeitamente adaptado para os recém-nascidos, mas provavelmente o “medicamento” personalizado mais específico que esses receberão oferecido em um momento em que a expressão gênica está sendo ajustada para a vida (Victora et al, 2016).

A água (88% da composição do leite) e os íons (sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo) se difundem livremente pela membrana da célula ou entre as células secretoras.

As vitaminas e os anticorpos (imunoglobulinas) são transportados através da célula em pequenas vesículas de membrana, possivelmente a partir da corrente sanguínea (Ballard & Morrow, 2013).

A lactose, principal carboidrato encontrado no leite humano, apresenta uma importante função na síntese láctea. Esse dissacarídeo é o principal componente osmótico do leite, sendo o seu processo de síntese responsável pela extração de água para o leite. Devido à estreita ligação entre a síntese de lactose e a quantidade de água drenada para o leite, a concentração desse carboidrato é o que apresenta menor variação. A lactose fornece cerca de 45 a 50% do conteúdo energético total do leite humano, sendo encontrada em maiores quantidades entre as mulheres que produzem grande quantidade de leite (Ballard & Morrow, 2013).

As proteínas do leite humano são qualitativamente diferentes em relação às do leite de vaca. No leite humano, 80% das proteínas advêm da α -lactalbumina, enquanto no leite de vaca essa proporção advém da caseína. A relação proteínas do soro/caseína no leite humano é aproximadamente 80/20, enquanto no leite de vaca é 20/80. Estima-se que logo após o nascimento, na primeira semana de vida, a quantidade de proteína no leite humano seja em torno de 2 g/100 ml, entretanto, essa quantidade varia de acordo com a idade gestacional, aumentando quando o nascimento ocorre antes de 37 semanas e reduzindo ao longo do tempo, tendo o leite maduro valores próximos a 1,2 g/100 ml (Bauer & Gerstl, 2011).

O lipídio é responsável por 3 a 5% da composição nutricional do leite humano, contribuindo com aproximadamente 40% a 50% das calorias ingeridas pelo recém-nascido. Esses macronutrientes são produzidos no retículo endoplasmático liso a partir de ácido graxo e glicerol e são liberados para a luz alveolar em vacúolos esféricos de

tamanhos variados, envoltos por membrana plasmática, sendo estratificado em triacilgliceróis (98%), fosfolipídios (1%) e esteróis (0,5%).

As células mamárias alveolares sintetizam a gordura láctea, sendo tal síntese estimulada pelo esvaziamento da mama, especialmente através da amamentação, e ainda pela prolactina, secretada no lobo anterior da hipófise (Demmelmair & Koletzko, 2018).

A maior proporção da gordura láctea é formada a partir dos lipídeos circulantes, derivados da dieta e/ou dos depósitos maternos (Armand et al., 2017; Kim et al., 2017; Sinanoglou et al., 2017). Aproximadamente 12% dos lipídios totais são derivados dos ácidos graxos saturados e de cadeia média sintetizados pela glândula mamária, 30% pelos ácidos graxos de cadeia longa provenientes diretamente da dieta e os 60% restantes têm origem na síntese de tecidos e depósitos maternos. Além disso, parte da gordura do leite humano pode ser sintetizada “de novo” na glândula mamária a partir da glicose, resultando na formação dos ácidos graxos saturados com 10 a 14 átomos de carbono. A proporção desses ácidos graxos de cadeia média aumenta quando a nutriz consome uma dieta pobre em gorduras e com elevado teor de carboidratos (Costa & Sabarense, 2010). Nos últimos anos, tem sido dada especial atenção à composição e aos aspectos fisiológicos da fração lipídica do leite humano (Demmelmair & Koletzko, 2018).

A importância do lipídio no leite humano não se restringe apenas por ele ser a principal fonte de energia do leite humano, e sim, por prover nutrientes essenciais como as vitaminas lipossolúveis e os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) (Demmelmair & Koletzko, 2018).

Atenção especial tem sido dedicada aos AGPI devido aos inúmeros benefícios que esses lipídeos acarretam na vida dos recém-nascidos, tal como: a formação, o desenvolvimento e o funcionamento do cérebro e da retina, o incremento do

desenvolvimento cognitivo e a redução do risco de asma na idade escolar (Almeida, 2014).

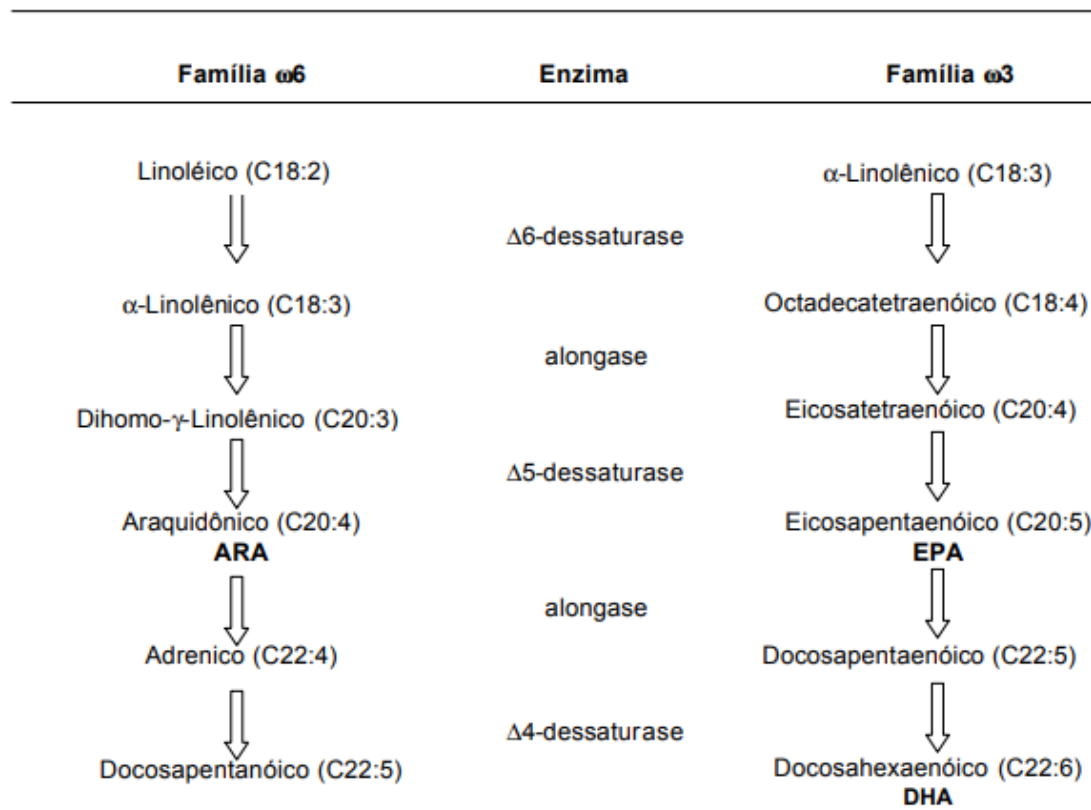
Os AGPI são ácidos graxos denominados “essenciais” porque o organismo humano não pode sintetizá-los e, portanto, devem ser fornecidos através da dieta (Perini et al., 2010).

Esses ácidos graxos podem ser subdivididos em duas séries, de acordo com a localização da última dupla ligação em relação ao seu grupamento metílico terminal, em ômega-6 representada pelo ácido linoleico (C18:2 Δ 9,12 ω 6) e ômega-3 representada pelo ácido α -linolênico (C18:3 Δ 9,12,15 ω 3) (Perini et al., 2010).

A essencialidade das duas séries foi, primeiramente, reportada por Burr & Burr (1929), citado por Vergroesen & Crawford (1989), como resultado da alimentação de ratos jovens com dieta livre de gordura. Os ratos apresentaram retardamento mental, dermatite escamativa, envelhecimento precoce, alterações no transporte de lipídeos pelo sangue, problemas reprodutivos e degeneração e/ou inadequado funcionamento de diversos órgãos. Hoje, sabe-se que estas duas famílias de ácidos graxos desempenham importantes efeitos metabólicos e nutricionais no organismo (SBC, 2013).

Uma vez absorvidos nas células e tecidos, os ácidos graxos podem ser alongados e dessaturados a AGPI de cadeia longa (AGPICL) com 20 ou mais átomos de carbono entrando na constituição de lipídeos estruturais de membrana (Dyall, 2015).

Figura 2 – Metabolismo dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega 6 (adaptado de Dyall, 2015).



A série ômega 6 deriva do ácido linoleico (C18:2 $\Delta 9,12$ $\omega 6$) que através de diversas reações mediadas por enzimas dessaturases e alongases, forma o ácido araquidônico (ARA-C20:4 $\omega 6$). O ARA é constituinte da membrana fosfolipídica e precursor de outros compostos importantes, como prostaglandina, prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos das séries 2 e 4, biologicamente ativos em pequenas quantidades e, se formados em elevadas quantidades favorecem a síntese de eicosanoides inflamatórios e contribuem para formação de trombos e ateromas (Surette, 2008).

A série ômega 3 deriva do ácido graxo α -linolênico (C18:3 $\Delta 9,12,15$ $\omega 3$) através de dessaturação, alongamento e beta-oxidação. A cascata se inicia com a dessaturação do ácido alfa-linolênico para ácido esteárico pela delta-6-dessaturase e é continuada pelo alongamento para eicosatetraenoico. Nova dessaturação pela delta-5-dessaturase produz o ácido eicosapentaenóico (EPA- C20:5 $\omega 3$) que é alongado primeiramente para o ácido

docosapentanoico e depois para ácido tetracosapentanoico. O ácido tetracosapentanoico sofre uma nova dessaturação pela delta-6-dessaturase e produz o ácido tetracosahexanoico que será encurtado para ácido docosahexaenóico (DHA-C22:6 ω 3) por beta-oxidação (Dyall, 2015).

Os ácidos graxos EPA e DHA são precursores dos mediadores químicos, denominados prostaglandinas da série 3 e leucotrienos da série 5 (Calder, 2012). Estes mediadores, diferentes dos da série par advindos do ácido linoleico, desempenham efeitos biológicos protetores contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O mecanismo de ação abrange efeitos antitrombóticos, antiateroscleróticos, anti-inflamatórios e agem na melhora da função endotelial e na redução da pressão arterial (Stanke-Labesque et al., 2008, Calder, 2012).

A síntese do ARA, EPA e DHA requer não somente quantidades adequadas dos substratos (linoleico e linolênico), como também níveis adequados da enzima dessaturase. A bioquímica da dessaturação é complexa e muitos aspectos ainda não foram elucidados pela literatura. Sabe-se que os ácidos graxos das famílias ômega 6 e ômega 3 competem pelas enzimas envolvidas nas reações de dessaturação e alongamento, e que existe competição entre os substratos em potencial por uma mesma enzima. Embora essas enzimas tenham maior afinidade pelos ácidos da família ômega 3, a conversão do ácido alfa-linolênico em ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa é fortemente influenciada pelos níveis de ácido linoleico disponíveis (Martin, 2006; Stanke-Labesque et al., 2008).

5.1.5 Potenciais fatores associados à composição nutricional do leite materno

Estado nutricional pré-gestacional

De etiologia multicausal, o excesso de peso é um distúrbio nutricional definido como uma condição de acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo, podendo acarretar consequências negativas em relação ao estado de saúde (Ramos et al., 2003).

Em estudos epidemiológicos, o diagnóstico do estado nutricional de adultos é realizado a partir do índice de massa corporal (IMC), obtido pela divisão do peso, medido em quilogramas, pela altura ao quadrado, medida em metros. O sobrepeso é diagnosticado quando esse índice alcança valor igual ou superior a 25 kg/m^2 , enquanto a obesidade é diagnosticada com valores superiores a 30 kg/m^2 (OMS, 2005).

A OMS aponta o excesso de peso como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Em 2014, 39% das mulheres com mais de 18 anos apresentaram sobrepeso e destas, 15% eram obesas. A projeção é que, se estas tendências crescentes continuarem, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões, obesos (WHO, 2016).

Entre as mulheres em período reprodutiva, observou-se que nas últimas décadas, devido às mudanças no estilo de vida, o excesso de peso também aumentou nesse grupo. O excesso de peso durante a gravidez contribui para o aumento da morbimortalidade perinatal, gerando riscos e consequências a longo prazo para o binômio mãe e filho e figura como um dos principais desafios da prática obstétrica (Faucett et al., 2016).

Estudos recentes vêm mostrando que a inflamação crônica causada pela obesidade pode estar relacionada a uma resposta inflamatória exagerada na placenta de mulheres

grávidas com acúmulo de macrófagos e mediadores pró-inflamatórios (Fujimori et al., 2016). No entanto, ainda são escassos os estudos que avaliaram a associação entre excesso de peso na gravidez e possíveis alterações na composição nutricional do leite humano (Challier et al., 2008).

Dos estudos que avaliaram as mulheres com excesso de peso, o estudo observacional do tipo caso-controle conduzido por Garcia-Ravelo et al. (2018), realizado com 132 mulheres, observou que o leite maduro de mulheres com excesso de peso apresentou aumento da concentração de ômega 6 e maior razão de ômega6/ômega3 em relação ao leite das eutróficas. Semelhantemente, os estudos transversais realizados por Mäkela et al. (2013) e Linderborg et al. (2014) verificaram menores concentrações de ômega 3 e maior razão de ômega6/ômega3 em comparação ao leite de mulheres eutróficas.

Dritsakou e colaboradores (2016) em seu estudo de coorte, observaram uma associação positiva entre o IMC materno e o teor lipídico do leite, ou seja, quanto mais elevado o IMC das lactantes, maior a quantidade de gordura no seu leite.

Quanto a associação entre a obesidade e o perfil dos AGPI, o estudo observacional do tipo transversal conduzido Marín et al. (2005) apontou que mulheres obesas apresentam maiores valores de ômega 6 em comparação às mulheres eutróficas. Entretanto, não observou diferença no quantitativo de ômega 3 no leite humano entre obesas e eutróficas. Todavia, Storck Lindholm et al. (2013) e Panagos et al. (2016) observaram menores concentrações de ômega 3 e suas frações (EPA e DHA) e aumento na razão de ômega 6 para ômega 3 no leite de mulheres obesas.

Todavia, um ponto que merece atenção é o controle de potenciais variáveis de confusão. Com exceção dos estudos conduzidos por Mäkelä et al. (2013), Storck Lindholm et al. (2013) e Garcia-Ravelo et al. (2018), os demais estudos que avaliaram o

perfil AGPI no leite humano não se detiveram no controle de potenciais fatores associados à composição nutricional do leite humano. Esse dado deve ser levado em consideração, visto que a composição de AGPI pode ser modificada por outros fatores para além do estado nutricional da mulher, tais como ganho de peso gestacional, fumo, idade materna, suplementação de ômega 3 e, principalmente, consumo alimentar (Prado et al., 2001; Amaral et al., 2017).

Ganho de peso gestacional

A gestação tem sido convencionalmente considerada um período para ganho de peso que é representado pelo feto, placenta, volume do líquido amniótico e adaptações de tecidos maternos (como útero, mamas, volume sanguíneo) (Nast et al., 2013)

O IMC pré-gestacional da mulher determina a quantidade total de peso a ser ganho e a taxa de ganho de peso durante a gestação (Kominiarek & Rajan, 2016). No Brasil, a prevalência de mulheres com ganho de peso gestacional excessivo alcançou 52% (Nast et al., 2013).

Sobre a influência do ganho de peso gestacional sobre a composição nutricional do leite humano, o estudo de coorte realizado por Antonakou et al. (2013), com 64 puérperas ao longo de seis meses, observou uma correlação positiva entre o ganho de peso gestacional e a concentração de gordura total e de ácidos graxos saturados no leite humano. Em contrapartida, foi verificada uma correlação negativa entre ácidos graxos monoinsaturados no leite materno e ganho de peso durante a gravidez.

Idade materna

A influência da idade materna no conteúdo nutricional do leite humano ainda é pouco explorada na literatura científica (Lubetzky et al., 2015).

Hausman et al. (2013), em uma coorte com 90 lactantes, observaram um aumento do conteúdo lipídico no colostro de mulheres acima de 35 anos em relação às mais jovens. De acordo com os autores, esse resultado pode ser explicado devido ao impacto que a idade materna exerce sobre a capacidade biossintética da glândula mamária acarretando menor volume de leite e maior concentração de nutrientes. Lubetzky et al. (2015) também observaram, em uma coorte com 72 puérperas, um aumento no teor de gordura e de carboidrato no leite de mulheres acima de 35 anos.

Em consonância com os estudos citados acima, Dritsakou et al. (2017) conduziram uma coorte com 210 lactantes e encontraram uma associação positiva entre a idade materna e os teores de gordura no colostro, leite de transição e maduro. Os autores sugeriram, de forma distinta à Hausman et al. (2013), que essa associação ocorreu pelo fato de as mulheres mais velhas apresentarem níveis séricos de colesterol e de outros ácidos graxos superiores às demais.

Fumo

O leite humano de fumantes contém uma quantidade significativa de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (Zanieri et al., 2007), de nicotina (Dohlstrom et al., 2004) e cádmio (Gundacker et al., 2007). Os agentes tóxicos derivados do tabaco podem alterar o padrão hormonal da mulher e conseqüentemente a secreção de leite. No Brasil, o hábito de fumar varia entre as regiões e sofre influência de fatores socioculturais e geográficos, com prevalências entre mulheres grávidas e lactantes variando de 5% a 20% (Barbosa et al., 2015).

Em relação à associação entre tabagismo e composição nutricional do leite materno, Hopkinson et al. (1992) demonstraram que o teor de gordura do leite de mulheres fumantes foi aproximadamente 19% inferior em relação as não fumantes. Agostoni et al. (2003) também relataram que o tabagismo durante a gravidez foi associado

a menor teor de gordura no leite nos primeiros seis meses de lactação. De forma semelhante, Bachour et al. (2012) demonstraram que ocorreu redução do teor lipídico e proteico no leite de mulheres tabagistas.

Álcool

No Brasil, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (2019), 17% das mulheres adultas afirmaram ter bebido uma vez ou mais por semana em 2019. O índice foi 4,1 pontos percentuais maior em relação à 2013 (12,9%). Em gestantes, de acordo com o estudo transversal conduzido por Baptista et al. (2017), com 925 puérperas, a prevalência de consumo de álcool foi de 7,3%.

Em algumas culturas, a ingestão de bebidas alcoólicas por nutrizes é realizada e se acredita que seja um alimento benéfico à lactogênese. No entanto, a alegação desse benefício não é respaldada pelas evidências científicas, já que o uso do álcool na gestação pode acarretar redução do volume de leite, alterar o sabor, aroma, composição de nutrientes e efeitos negativos sobre os recém-nascidos (Nascimento et al., 2013).

Ainda são desconhecidos os possíveis efeitos da ingestão de álcool sobre a composição nutricional leite materno, necessitando novos estudos para que essa questão possa ser elucidada.

Hipertensão arterial

É considerada hipertensão arterial quando a pressão arterial sistólica é maior ou igual a 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, medidas em duas ocasiões com quatro horas de intervalo. Frequentemente, essa doença se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016).

A hipertensão crônica é aquela que está presente antes da gravidez ou diagnosticada antes da 20ª semana de gestação. Também é considerada hipertensão crônica aquela diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez e que não normaliza no pós-parto (Freire & Tedoldi, 2009).

A hipertensão induzida pela gravidez ocorre após a 20ª semana gestacional, sendo considerada uma das doenças que mais provocam efeitos nocivos para o binômio materno infantil (Freire & Tedoldi, 2009). A definição de hipertensão na gravidez considera os valores absolutos de PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≤ 90 mmHg, considerando-se o 5º ruído de Korotkoff*, confirmada por outra medida realizada com intervalo de quatro horas.

Em relação ao efeito da hipertensão arterial sobre a composição nutricional do leite materno, Amaral et al. (2017) observaram em revisão sistemática que o colostro e o leite maduro de mães hipertensas apresentaram níveis mais elevados de proteína total que impactaram nas concentrações de anticorpos e proteínas do sistema imunológico, aumentando os níveis de IgG e IgA.

Diabetes mellitus

O diabetes *mellitus* (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente que é decorrente da deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020).

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), forma presente em 5% a 10% dos casos, é o resultado da destruição de células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Estima-se que mais de 88 mil brasileiros tenham DM1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM1 no mundo (SBD, 2020).

* São os sons ouvidos durante a aferição da pressão arterial através de meios não invasivos. O nome refere-se ao médico russo que os descreveu, Nikolai Korotkoff.

O diabetes *mellitus* tipo 2 é a forma presente em 90% a 95% dos casos e se caracteriza por defeitos na ação e secreção da insulina. Esse tipo pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado (SBD, 2020).

O diabetes *mellitus* gestacional é definido como qualquer nível de intolerância à glicose que resulta hiperglicemia de gravidade variável, com início ou diagnóstico durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto (SBD, 2020). Sua fisiopatologia é explicada pela elevação de hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e a fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). O principal hormônio relacionado com a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário, contudo, sabe-se hoje que outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrogênio, progesterona e prolactina também estão envolvidos (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2006). A prevalência de diabetes *mellitus* gestacional gira em torno de 1 a 14% no mundo (SBD, 2020). No Brasil, com base nos critérios diagnósticos atuais da XX, estima-se que a prevalência de atendimentos no Sistema Único de Saúde (SUS) de mulheres com DMG é de 18% os (Oliveira, et al., 2019; Guerra et al., 2019; SBD, 2020).

Quadro 2. Critérios para rastreamento e diagnóstico de diabetes *mellitus* e diabetes *mellitus* gestacional de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019/2020)

Na primeira consulta de pré-natal, recomenda-se avaliar as mulheres quanto à presença de DM prévio, não diagnosticado e francamente manifesto.

O diagnóstico de DM será feito se um dos testes a seguir apresentar-se alterado:

- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose ≥ 200 mg/dl;
- HbA1c $\geq 6,5\%$;
- Glicemia aleatória ≥ 200 mg/dl na presença de sintomas;
- Confirmação será feita pela repetição dos exames alterados, na ausência de sintomas

Sugere-se que seja feita dosagem de glicemia de jejum em todas as mulheres na primeira consulta de pré-natal.

Mulheres sem diagnóstico de DM, mas com glicemia de jejum ≥ 92 mg/dl, devem receber diagnóstico de DMG.

Toda mulher com glicemia de jejum < 92 mg/dl inicial deve ser submetida a teste de sobrecarga oral com 75 g de glicose anidra entre 24 e 28 semanas de gestação, sendo o diagnóstico de diabetes gestacional estabelecido quando no mínimo um dos valores a seguir encontrar-se alterado:

- Glicemia em jejum ≥ 92 mg/dl;
- Glicemia 1 hora após sobrecarga ≥ 180 mg/dl;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga ≥ 153 mg/dl.

DM: diabetes mellitus;

DMG: diabetes mellitus gestacional.

Sobre a associação entre diabetes *mellitus* gestacional e composição nutricional do leite materno, alguns estudos verificaram que o leite materno de mulheres com diabetes continha maiores níveis de glicose e de insulina em comparação ao leite de mães saudáveis (Jovanovic-Peterson, 1989; Neubauer, 1993; Beusekom, 1993). Já na revisão sistemática conduzida por Amaral et al. (2017) foi observado que a concentração de lactose e de gordura no leite de mulheres com diabetes foi inferior em relação às não diabéticas.

O estudo conduzido por Morceli et al. (2011), teve como objetivo avaliar a composição nutricional do colostro de mães diabéticas, encontrou menor teor de gordura no colostro de mães diabéticas sem modificação do conteúdo energético total. Ressalta-se que os resultados dos estudos ainda são bastante contraditórios em relação a essa associação.

Consumo Alimentar

As escolhas alimentares durante o período de lactação são influenciadas por aspectos culturais, emocionais e socioeconômicos. Cada país possui seus hábitos e tradições no que concerne à alimentação na gravidez e lactação (Ravaoarisoa et al., 2018).

A dieta da mulher pode influenciar a composição do leite por meio de várias vias metabólicas interligadas que produzem efeitos indiretos (Novak et al., 2011), como também por algumas vias metabólicas que modulam certos componentes do leite humano diretamente por meio da ingestão alimentar, em especial, no que diz respeito à concentração de ácidos graxos, de vitaminas hidrossolúveis (Vitamina C, B6 e B12) e de vitaminas lipossolúveis (Vitamina A) (Innis et al., 2014)

Keikha et al. (2017) observaram, a partir de uma revisão sistemática, a influência do consumo alimentar materno na composição nutricional do leite humano, principalmente no que diz respeito ao teor lipídico. Entretanto, os estudos conduzidos por Iranpour et al. (2013) e Zuraini et al. (2013) demonstraram que o consumo alimentar materno durante a lactação não modificou a composição nutricional do leite humano.

Bravi et al. (2016) concluíram em revisão sistemática que as informações disponíveis sobre o impacto da nutrição materna na composição do leite materno são escassas e diversificadas e que a maioria das evidências atualmente utilizadas na prática clínica para fazer recomendações é limitada a estudos que relataram apenas associações indiretas.

6. MÉTODOS

6.1 Nesta seção foram incluídas informações referentes aos métodos dos seguintes artigos: (i) *Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?*; (ii) *What are the maternal factors that potentially intervenes in the nutritional composition of human milk?*

Descrição do estudo principal

Os artigos supracitados advieram do estudo maior denominado “**Morbidades e hábitos nutricionais durante a gestação impactam os macronutrientes e hormônios do leite materno e composição corporal do recém-nascido a termo?**”, conduzido pelo Grupo de Pesquisa Clínica em Saúde da Criança e da Mulher do IFF (FIOCRUZ), localizado no município do Rio de Janeiro.

Desenho do estudo

Tratou-se de uma investigação do tipo coorte prospectiva, do nascimento aos quatro meses de idade após o parto.

Crítérios de Elegibilidade

- Idade gestacional no nascimento maior ou igual a 37 semanas;
- Ter realizado o parto no IFF;
- Ter ficado internada na enfermaria do alojamento conjunto dessa unidade de saúde.

Crítérios de exclusão

- Puérperas com diagnóstico de HIV+;

- Expostas ao vírus Zika;
- Recém-nascidos com infecção congênita do grupo TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes), malformações e síndromes genéticas;
- Recém-nascidos que estejam impossibilitados de serem amamentados.

Estudo Piloto

Foi realizado estudo piloto com cinco puérperas atendidas no IFF a fim de avaliar o questionário, o fluxograma da pesquisa, o uso dos aparelhos de avaliação da composição corporal do recém-nascido e da coleta de leite. Vale destacar que essas mulheres não compuseram a amostra do estudo.

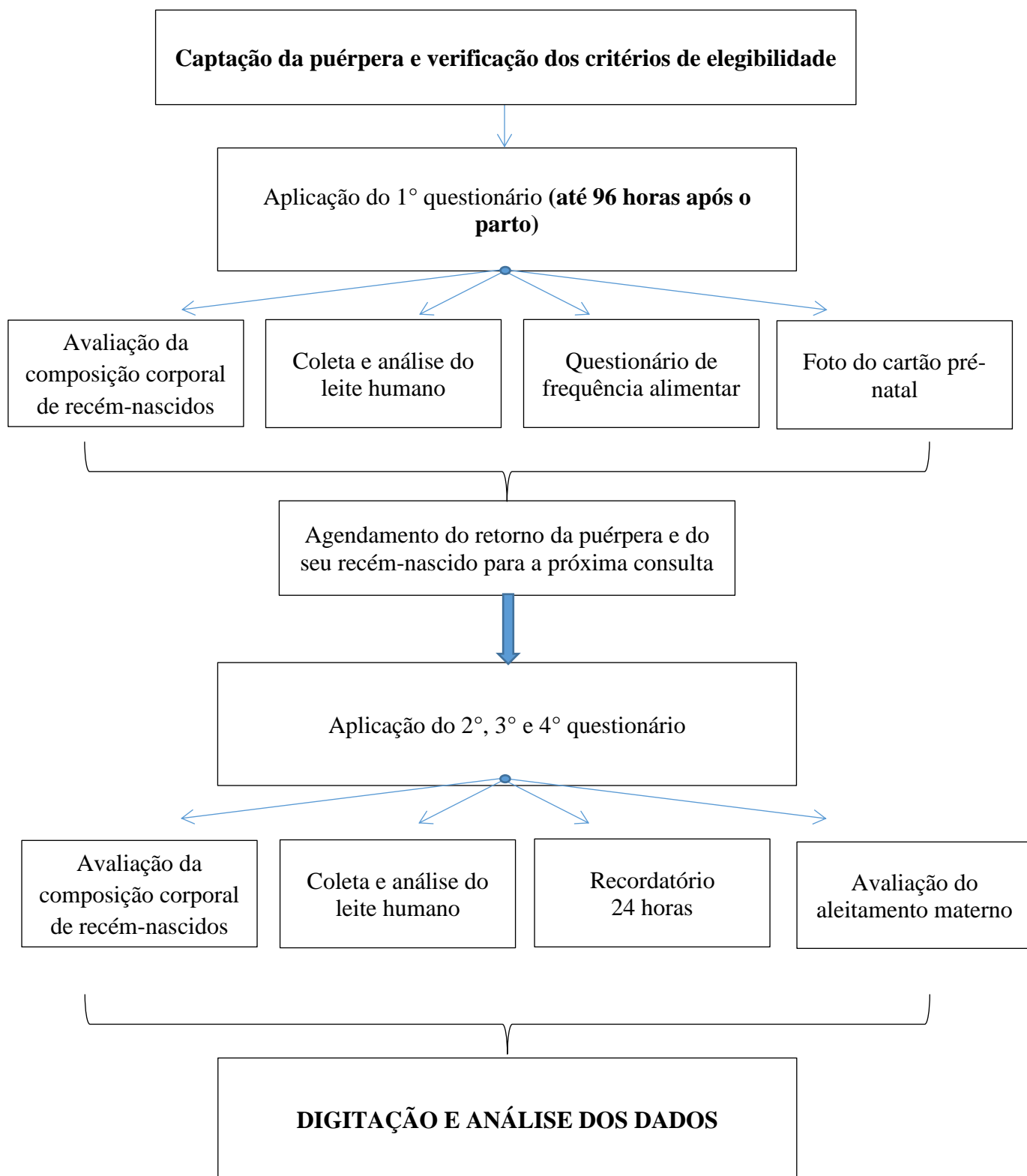
Fluxograma

As puérperas foram convidadas a participar do estudo com até 96 horas após o parto. Antes da entrevista, o Termo de Consentimento Livre Esclarecido da pesquisa (**Apêndice 2**) foi lido. Após o aceite e assinatura desse documento, as puérperas foram entrevistadas por profissionais treinados, sob supervisão dos pesquisadores. O primeiro questionário (**Apêndice 3**) foi composto por blocos de perguntas, a saber: dados sociodemográficos, ocupacionais, condições de moradia, uso de suplementos dietéticos, dados antropométricos da mulher (índice de massa corporal pré-gestacional e atual), presença de doenças crônicas na gestação (diabetes *mellitus*; hipertensão arterial), tipo de parto, hábitos maternos (consumo de bebidas alcoólicas, uso de drogas ilícitas e fumo). As puérperas forneceram informações sobre seus hábitos alimentares durante o último trimestre de gestação por meio do Questionário de Frequência Alimentar. Também foram

avaliados os dados antropométricos dos recém-nascidos através das dobras cutâneas e avaliação da composição corporal (bioimpedância e pletismografia).

Após a primeira entrevista, era agendado o retorno da puérpera e do seu recém-nascido para a próxima consulta - primeiro mês após o parto. Nessa etapa foram coletados dados sobre a presença de doenças da mulher, amamentação, uso de suplementos alimentares e medicamentos, recordatório 24 horas, composição corporal do recém-nascido e coleta do leite humano.

As demais entrevistas relativas a dois e quatro meses após o parto foram marcadas pelos próprios entrevistadores da pesquisa. Nesses momentos foram coletados dados sobre a presença de doenças da mulher, amamentação, uso de suplementos alimentares e medicamentos, recordatório 24 horas, composição corporal do recém-nascido e coleta do leite humano.

Fluxograma 1. Fluxo do processo de captação das puérperas e da coleta de dados.

Variáveis do estudo

Quadro 3. Variáveis do estudo "Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?"

Variável		Coleta
Variável Dependente	Composição de macronutrientes do leite humano	<i>A dosagem dos macronutrientes (carboidrato, proteína, lipídeo) e da energia total do leite humano foi realizada pela técnica da espectrofotometria, através de INFRARED ANALYSIS utilizando o equipamento Miris</i>
Variáveis Independentes	Excesso de peso pré-gestacional	<i>Categorizada de acordo com Institute of Medicine (2009)) em: baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$); eutrofia ($IMC \geq 18,5$ e $< 25 \text{ kg/m}^2$); sobrepeso ($IMC \geq 25$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$); obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$)</i>
	Diabetes mellitus	<i>Esse dado foi coletado do prontuário médico da mulher e foi referente a presença da doença antes e durante o período gestacional. Pelo fato dessa informação ter sido coletada de prontuários, não serão descritos os pontos de corte para realização do diagnóstico</i>
	Hipertensão arterial sistêmica	<i>Esse dado foi coletado do prontuário médico da mulher e foi referente a presença da doença antes e durante o período gestacional. Pelo fato dessa informação ter sido coletada de prontuários, não serão descritos os pontos de corte para realização do diagnóstico</i>

Quadro 4. Variáveis do estudo "What are the maternal factors that potentially intervenes in the nutritional composition of human milk?"

Variável		Coleta
Variável Dependente	Composição de macronutrientes do leite humano	<i>A dosagem dos macronutrientes (carboidrato, proteína, lipídeo) e da energia total do leite humano foi realizada pela técnica da espectrofotometria, através de INFRARED ANALYSIS utilizando o equipamento Miris</i>
Variáveis Independentes	Excesso de peso pré-gestacional	<i>Categorizada de acordo com Institute of Medicine (2009) em: baixo peso (IMC <18,5kg/m²); eutrofia (IMC ≥ 18,5 e < 25 kg/m²); sobrepeso (IMC ≥ 25 e <30 kg/m²); obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²)</i>
	Diabetes mellitus	<i>Esse dado foi coletado do prontuário médico da mulher e foi referente a presença da doença antes e durante o período gestacional. Pelo fato dessa informação ter sido coletada de prontuários, não serão descritos os pontos de corte para realização do diagnóstico</i>
	Hipertensão arterial sistêmica	<i>Esse dado foi coletado do prontuário médico da mulher e foi referente a presença da doença antes e durante o período gestacional. Pelo fato dessa informação ter sido coletada de prontuários, não serão descritos os pontos de corte para realização do diagnóstico</i>
	Idade	<i>Categorizada em: < 18 anos; > 18-34 anos; > 35 anos</i>
	Cor da pele	<i>Autorreferido e categorizada em: Branca; Parda; Preta; Amarela; indígena</i>
	Consumo de álcool	<i>Autorreferido e categorizado em Não e Sim</i>
	Fumo	<i>Autorreferido e categorizado em Não e Sim</i>
	Drogas ilícitas	<i>Autorreferida e categorizado em Não e Sim</i>
	Ganho de peso gestacional	<i>Categorizado com base no índice de massa corporal pré-gestacional referenciado pelo Institute of Medicine, 2009. Tal variável foi categorizada de acordo com Institute of Medicine (2009) em: baixo peso (IMC <18,5kg/m²); eutrofia (IMC ≥ 18,5 e < 25 kg/m²); sobrepeso (IMC ≥ 25 e <30 kg/m²); obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) em três categorias: adequado, insuficiente, excessivo</i>
	Escolaridade	<i>Categorizado em: Ensino Fundamental (1º grau), Ensino Médio (2º grau) ou Ensino Superior (3º grau)</i>
	Paridade	<i>Categorizado em: Primípara ou Multípara</i>
	Número de consultas ao pré-natal	<i>Categorizado em: < 6 consultas; ≥ 6 consultas</i>

Processamento de dados

Cada questionário da puérpera foi revisado em dois momentos: pelo próprio entrevistador após a coleta de dados e pelo digitador. Dúvidas ou erros de preenchimento foram esclarecidos com o entrevistador.

O armazenamento dos dados foi realizado por meio do programa EpiData versão 3.1. Os problemas identificados foram solucionados com retorno ao questionário ou entrevistador.

Análises estatísticas

As análises estatísticas serão realizadas utilizando o programa SPSS (“Statistical Package for the Social Sciences”, versão 22.0) e pelo software R, sendo o nível de significância estatística estabelecido para todas as análises de 5% ($p < 0,05$).

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF (CAAE 50773615.5.1001.5269). A participação na pesquisa esteve condicionada à assinatura do termo de consentimento obtido, de forma livre e espontânea, após terem sido feitos todos os esclarecimentos pertinentes ao estudo principal. Durante a leitura, todas as puérperas foram informadas que poderiam desistir da participação no estudo em qualquer etapa.

O estudo está de acordo com os princípios éticos de não maleficência, beneficência, justiça e autonomia, contidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 2011 - Resolução nº 466/12).

Este projeto foi conduzido seguindo as Boas Práticas Clínicas em estudos com seres humanos (Resolução 466/12 e Documento das Américas, 2005).

6.2 Nesta seção foram incluídas informações referentes aos métodos dos seguintes artigos: (i) *Morbidades maternas modificam a composição nutricional do leite humano? uma revisão sistemática*; (ii) *O excesso de peso modifica a composição nutricional do leite materno? uma revisão sistemática*; (iii) *Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review*; (iv) *Are there changes in the fatty acid profile of breast milk with supplementation of omega-3 sources? a systematic review*.

Protocolo para a busca e seleção dos artigos supracitados

Foi utilizado o checklist baseado na diretriz Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) seguindo as etapas de identificação da questão de pesquisa, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos resultados e apresentação da revisão (Moher et al., 2009).

Os artigos foram identificados por busca bibliográfica por dois revisores nas seguintes bases de dados: Medline, consultada por meio do PubMed, Lilacs e Scielo, consultados através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS Brasil), Scopus, Web of Science e/ou Embase via Portal de periódicos Capes, catálogo de teses e dissertações CAPES.

Foram selecionadas para leitura na íntegra todas as publicações potencialmente elegíveis. A extração de dados e classificação final quanto à inclusão na revisão foram realizadas de forma independente, sendo os resultados comparados e as discordâncias solucionadas por consenso entre os dois revisores.

Informações sobre a pergunta de pesquisa, bases de dados pesquisadas, descritores utilizados, número de artigos encontrados, número de artigos incluídos e eixos selecionados para extração de dados de cada revisão sistemática serão apresentadas nos quadros abaixo.

Quadro 5. Informações do estudo *"Morbidades maternas modificam a composição nutricional do leite humano? uma revisão sistemática"*

Pergunta de pesquisa	Morbidades maternas modificam a composição nutricional do leite humano?
Bases de dados	Pubmed, BVS, Scopus e Embase
Descritores	("Human Milk") AND ("Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Gestational") AND ("Hypertension" OR "Hypertension OR Pregnancy-Induced") AND ("Overweight" OR "Obesity")
Número de artigos encontrados	1582
Número de artigos incluídos	14
Eixos selecionados para extração de dados	Tamanho amostral, idade média das participantes, tipo de desenho, morbidade materna, período que o leite foi avaliado, método de análise de macronutrientes no leite humano, fatores de confusão controlados na análise e principais resultados observados

Quadro 6. Informações do estudo *"Morbidades maternas modificam a composição nutricional do leite humano? uma revisão sistemática"*

Pergunta de pesquisa	O excesso de peso modifica a composição nutricional do leite materno?
Bases de dados	PubMed, BVS, EMBASE, Web of Science e SCOPUS
Descritores	("Human Milk") AND ("Obesity" OR "Overweight" OR "Body Mass Index")
Número de artigos encontrados	2374
Número de artigos incluídos	9
Eixos selecionados para extração de dados	Ano de publicação, tipo de estudo, país de origem, tamanho da amostra, perdas, idade das participantes, grupos étnicos, indicadores de avaliação antropométrica, critérios de elegibilidade, critérios de exclusão, conteúdo nutricional analisado, método utilizado para avaliar a composição nutricional do leite materno, período que o leite foi avaliado, tipo de leite avaliado (colostro, transição, maduro), fatores de confusão controlados na análise e principais resultados

Quadro 7. Informações do estudo "Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review"

Pergunta de pesquisa	O excesso de peso pré-gestacional impacta a composição dos ácidos graxos poli-insaturados do leite materno?
Bases de dados	PubMed, BVS, EMBASE, Web of Science e SCOPUS
Descritores	("Human Milk") AND ("Obesity" OR "Overweight" OR "Body Mass Index") AND ("Fatty acid" OR "Omega 3" OR "Omega 6").
Número de artigos encontrados	375
Número de artigos incluídos	6
Eixos selecionados para extração de dados	Ano de publicação, tipo de estudo, país de origem, tamanho amostral, idade dos participantes, média de IMC pré-gestacional, critérios de elegibilidade, critérios de exclusão, conteúdo nutricional analisado, método utilizado para avaliar a composição de leite materno, período de avaliação do leite, tipo de leite avaliado (colostro, transição, maduro), fatores de confusão controlados na análise, valores de ômega-6 no leite maduro, valores de ômega-3 no leite maduro, razão ômega-6 /ômega-3 no leite maduro e principais resultados

Quadro 8. Informações do estudo "Are there changes in the fatty acid profile of breast milk with supplementation of omega-3 sources? a systematic review"

Pergunta de pesquisa	Existem mudanças no perfil de ácidos graxos no leite materno com a suplementação de fontes de ômega 3?
Bases de dados	PubMed, BVS e Web of Science
Descritores	("Human Milk") AND ("Fatty acid" OR "Omega 3") AND ("Supplementation")
Número de artigos encontrados	710
Número de artigos incluídos	22
Eixos selecionados para extração de dados	Ano de publicação, país de origem, tamanho da amostra, idade média das participantes, tipo de desenho, taxa de perdas de seguimento, período que a mulher e o leite foram avaliados, período de suplementação do ômega 3, tipo de suplemento, valor ofertado, métodos de avaliação do ômega 3, fatores de confusão controlados na análise, estimadores utilizados na análise estatística e principais resultados observados.

6.3 Nesta seção foram incluídas informações referentes aos métodos do artigo “*Excesso de peso pré-gestacional e conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano: proposta de um modelo teórico de causalidade*”.

Processo de escolha das variáveis

O processo de escolha das variáveis para ajuste seguiu o algoritmo gráfico relativo ao Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) (Pearl, 2000) e compreendeu seis critérios ((1) as covariáveis escolhidas para reduzir o viés não devem ser descendentes da exposição; (2) exclusão de todas as variáveis: (a) não-ancestrais da exposição, (b) não-ancestrais do desfecho e (c) não-ancestrais das covariáveis que foram selecionadas para o modelo para reduzir o viés; (3) exclusão de todas as linhas que partem da exposição; (4) conexão, através de linhas pontilhadas, de dois pais que compartilham um filho (variável) comum; (5) retirada de todas as pontas de setas; (6) exclusão de todas as linhas entre as covariáveis no modelo (variáveis selecionadas) e quaisquer outras covariáveis) até a seleção de um conjunto mínimo de variáveis potencialmente confundidoras (Shrier, 2008).

Construção do diagrama causal

Para a construção do presente DAG foi realizado um amplo levantamento bibliográfico que resultou uma revisão sistemática em 2020 conduzida por Amaral et al., a fim de estabelecer a relação causal entre o excesso de peso pré-gestacional (exposição) e a razão de ômega 3 para ômega 6 no leite humano (desfecho) e suas possíveis covariáveis.

Programa DAGitty

O diagrama causal foi elaborado no programa DAGitty (de domínio público, disponível na página www.dagitty.net) desenvolvido para criar, editar e analisar modelos causais (Textor et al., 2011; Silva, 2019). Esse segue regras estritas do DAG para identificar o ajuste mínimo suficiente para o DAG fornecido. Primeiro, todas as covariáveis relacionadas diretamente com a exposição são detectadas, depois disso, os ciclos fechados são detectados no gráfico. Se um ciclo fechado for encontrado, o programa irá parar (tal gráfico viola uma suposição necessária de diagramas causais). Se o gráfico for acíclico, o algoritmo de *backtracking* identifica todos os caminhos da porta de trás e, em seguida, identifica os que estão bloqueados e desbloqueados. O conjunto de ajuste para variáveis potencialmente confundidoras são derivados de forma que todos os caminhos da porta de trás sejam bloqueados. O conjunto de ajuste suficiente com o menor número de covariáveis é chamado de conjunto mínimo de variáveis potencialmente confundidoras (Pearl, 2000).

7. RESULTADOS

Os resultados desta Tese serão apresentados em sete artigos, a saber: quatro revisões sistemáticas, dois artigos do tipo coorte advindos da pesquisa “Morbidades e hábitos nutricionais durante a gestação impactam os macronutrientes e hormônios do leite materno e composição corporal do recém-nascido a termo?” e um artigo com modelo teórico de causalidade.

ARTIGO 1 – Morbidades maternas modificam a composição nutricional do leite humano?

Este subcapítulo apresenta a versão aceita (revisada por pares) do artigo **“Morbidades maternas modificam a composição nutricional do leite humano? Uma revisão sistemática”**, de autoria de *Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral, Daniele Marano, Leila Maria Lopes da Silva, Fernanda Valente Mendes Soares e Maria Elisabeth Lopes Moreira* publicado no periódico **Ciência e Saúde Coletiva**.

Morbidades maternas modificam a composição nutricional do leite humano? uma revisão sistemática

Do maternal morbidities change the nutritional composition of human milk? A systematic review

Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral (<http://orcid.org/0000-0001-8159-0564>)¹

Daniele Marano Rocha (<http://orcid.org/0000-0001-6985-941X>)¹

Leila Maria Lopes da Silva (<https://orcid.org/0000-0001-6275-8392>)¹

Fernanda Valente Mendes Soares (<http://orcid.org/0000-0001-5720-0482>)¹

Maria Elisabeth Lopes Moreira (<http://orcid.org/0000-0002-2034-0294>)¹

Abstract *This paper aims to identify the effects of maternal morbidities on the nutritional composition of human milk. This systematic review of the literature employed a PRISMA's protocol for searching, selecting, and extracting data. The flowchart proposed for bibliographic search resulted in 1,582 papers, of which 14 were selected for this work. The papers selected for this review were published between 1987 and 2016. Nine studies found significant differences in the nutritional composition of the milk of mothers with diabetes mellitus, arterial hypertension, or overweight compared to the control group. Most studies have shown that the presence of chronic diseases leads to changes in the nutritional composition of human milk. The main results showed a lower concentration of lactose and fat in the milk of women with diabetes mellitus. Concerning hypertension, higher levels of total protein were found in colostrum and mature milk. A higher fat and energy content was observed in overweight mothers. It is imperative that these women have continuous nutritional monitoring to minimize the impact of these morbidities on the nutritional composition of breast milk.*

Key words *Chronic disease, Human milk, Macronutrients*

Resumo *O objetivo deste artigo é identificar os efeitos das morbidades maternas sobre a composição nutricional do leite humano. Revisão sistemática da literatura utilizando protocolo PRISMA para a busca, seleção e extração de dados. De acordo com o fluxograma proposto a busca bibliográfica resultou em 1.582 artigos e, destes, 14 foram selecionados. Os artigos elegidos para a presente revisão foram publicados entre 1987 e 2016. Nove estudos verificaram diferenças significativas na composição nutricional do leite de mães com diabetes mellitus, hipertensão arterial ou excesso de peso em comparação ao grupo controle. A maioria dos estudos demonstrou que a presença de doenças crônicas acarreta modificações na composição nutricional do leite humano. Os principais resultados evidenciaram menor concentração de lactose e gordura no leite de mulheres com diabetes mellitus. Quanto a hipertensão, foi verificado níveis mais elevados de proteína total no colostro e no leite maduro. Para o excesso de peso, foi observado maior teor de gordura e energia. É de extrema importância que essas mulheres tenham acompanhamento nutricional contínuo a fim de minimizar o impacto dessas morbidades sobre a composição nutricional do leite humano.*

Palavras-chave *Doenças crônicas, Leite humano, Macronutrientes*

¹ Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fiocruz. Av. Rui Barbosa 716, Flamengo. 22250-020 Rio de Janeiro RJ Brasil. yasminamaral@hotmail.com

Introdução

Ao longo dos anos, os estudos vêm demonstrando aumento da prevalência de diabetes mellitus, hipertensão arterial e excesso de peso entre as mulheres¹⁻³.

Sobre o diabetes mellitus, um levantamento multicêntrico, realizado entre 1999 e 2005, verificou que 21% das gestações foram complicadas por essa doença². No Brasil, cerca de 7% das gestantes possuem aumento da glicemia gestacional³. Já a hipertensão arterial sistêmica acomete 5% a 10% das gestações⁴. Em relação ao excesso de peso, um trabalho realizado em seis capitais brasileiras revelou que 28% das mulheres iniciam a gestação com peso acima do recomendado¹.

O diabetes mellitus e a hipertensão arterial na gestação podem ocasionar sérias complicações maternas e fetais incluindo piora do quadro hipertensivo, pré-eclampsia, eclampsia, síndrome de Hellp, crescimento intrauterino restrito, parto prematuro, descolamento prematuro da placenta e óbito fetal, sendo uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal⁴.

Não diferente a este cenário, o excesso de peso na gestação também pode acarretar inúmeras consequências negativas para o feto (hemorragias, macrossomia, asfixia) e para a mulher (diabetes mellitus gestacional, hipertensão arterial, pré-eclampsia, eclampsia e maior retenção de peso pós-parto)⁵.

Além dos efeitos negativos citados, alguns estudos têm demonstrado que essas doenças crônicas podem também acarretar mudanças na composição nutricional e imunológica do leite humano⁶.

Embora o leite humano já tenha sido alvo de diversas pesquisas, a influência das doenças crônicas sobre a sua composição nutricional ainda não é bem elucidada como também os resultados são díspares, o que ainda lhe coloca como alvo de diversos estudos.

Face ao exposto, o presente estudo pretende através de uma revisão sistemática identificar os efeitos das morbidades em questão (diabetes mellitus, hipertensão arterial, excesso de peso) sobre a composição nutricional do leite humano.

Métodos

Foi realizada revisão sistemática da literatura utilizando protocolo pré-estabelecido para a busca, seleção e extração de dados. Os artigos foram identificados por busca bibliográfica nas seguin-

tes bases de dados: Medline, consultada por meio do PubMed, Lilacs e Scielo, consultados através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS Brasil), Scopus e Embase. A descrição dessa revisão sistemática foi baseada na diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA)⁷ (Figura 1).

A fim de se avaliar a associação do diabetes mellitus, da hipertensão arterial e do excesso de peso com a composição nutricional do leite humano, foram utilizados os seguintes descritores: (“Human Milk”) AND (“Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Gestational”), (“Human Milk”) AND (“Hypertension” OR “Hypertension, Pregnancy-Induced”), (“Human Milk”) AND (“Overweight” OR “Obesity”).

As buscas foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente e finalizadas em Setembro de 2016. Não houve delimitação de período de publicação ou restrição por idioma.

A busca bibliográfica resultou em 1582 artigos e, desses, 56 foram selecionados para leitura na íntegra. Após extensa seleção, apenas 14 manuscritos foram para compor o presente artigo. Os demais foram excluídos pois abordavam temas que não eram de interesse do presente trabalho. Além disso, foram realizadas buscas de outros artigos nas referências dos trabalhos selecionados para o presente estudo. Contudo, não foram encontrados novos manuscritos.

Os artigos selecionados foram comparados em relação aos seguintes eixos: tamanho da amostra, idade média das participantes, tipo de desenho, morbidade materna, período que o leite foi avaliado, método de análise de macronutrientes no leite humano, fatores de confusão controlados na análise e principais resultados observados.

Resultados

A busca bibliográfica resultou em 14 artigos publicados entre 1987 e 2016. A maioria dos estudos (n = 5) foram realizados na América do Norte (Estados Unidos), seguidos pela América do Sul (Brasil), Europa (Grécia, Finlândia e Holanda), Ásia (Líbano) e Oceania (Austrália). Quanto à população estudada, a idade variou de 17 a 43 anos, sendo que três artigos não informaram a faixa etária dos participantes. A menor amostra foi composta por 11 participantes e a maior por 305. Quanto ao idioma, um artigo foi escrito em português e os demais em inglês (Tabela 1).

Sobre as morbidades, nove artigos avaliaram o diabetes mellitus⁸⁻¹⁷, um avaliou a hipertensão

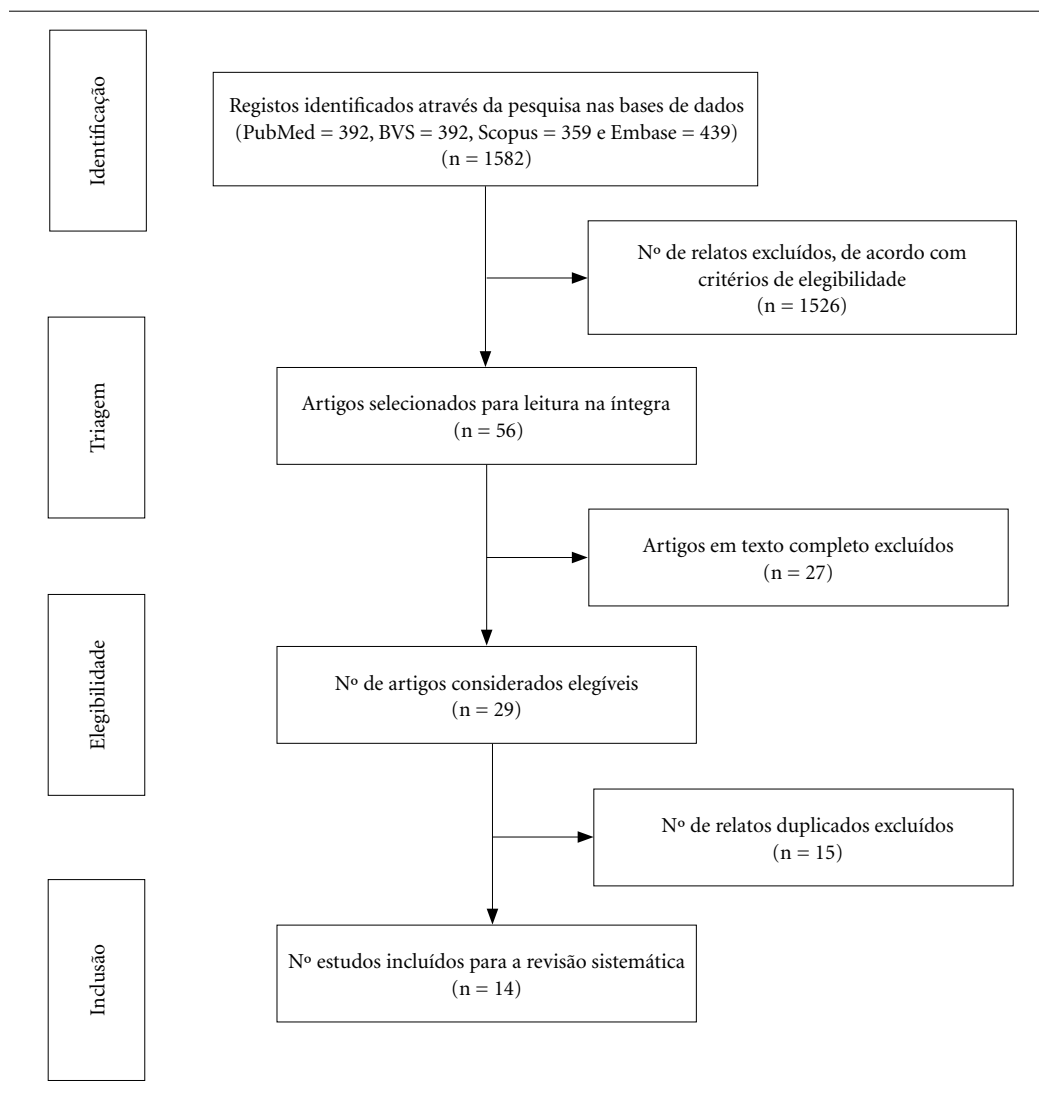


Figura 1. Fluxo do processo de seleção dos artigos selecionados - PRISMA.

arterial¹⁸ e quatro o excesso de peso^{17,19-21}. Apenas um artigo avaliou tanto o diabetes quanto o excesso de peso (Quadro 1).

A técnica mais utilizada para análise do conteúdo de gordura foi a gravimetria seguida pela calorimetria. Para análise do teor protéico total, o procedimento mais prevalente foi o método de Kjeldahl. Apenas um estudo analisou todos os macronutrientes (gordura, proteína e carboidrato) e energia total em um único procedimento, e para esta análise o autor utilizou a técnica de espectofotometria a partir do Human Milk Analyser – Miris (Quadro 1).

No que diz respeito ao momento de avaliação do leite humano, a maioria dos estudos ($n = 6$) analisou todas as fases do leite (colostro, leite de transição e leite maduro), cinco analisaram somente o colostro, dois apenas o leite maduro e um analisou o leite de transição e o maduro. O número de análises do leite variou de 1 a 7 vezes (Quadro 1).

Quanto ao desenho empregado, a maior parte ($n = 11$) utilizou estudos observacionais longitudinais. Informações sobre fatores de confusão controlados na análise foram obtidas em 12 estudos, sendo os mais prevalentes a idade materna,

Tabela 1. Ano de publicação, origem, tamanho amostral e idade das participantes dos estudos selecionados, 1987-2016

Autores	Ano de publicação	País	Amostra (n)	Idade (anos)
Butte et al. ⁸	1987	EUA	47	29 ¹
Bitman et al. ⁹	1989	EUA	14	23-39 ²
Arthur et al. ¹⁰	1989	Austrália	44	24-40 ²
Neubauer et al. ¹¹	1993	EUA	77	NI
Beusekom et al. ¹²	1993	Holanda	11	23-30 ²
Jackson et al. ¹³	1994	EUA	77	NI
Lammi-Keefe et al. ¹⁴	1995	EUA	43	NI
Oliveira et al. ¹⁵	2008	Brasil	30	22 ¹
Morceli et al. ¹⁶	2010	Brasil	45	18-35 ²
Bachour et al. ²¹	2012	Líbano	66	29 ¹
Massmann et al. ¹⁸	2013	Brasil	23	18-35 ²
Makela et al. ¹⁹	2013	Finlândia	100	17-43 ²
Fujimori et al. ²⁰	2015	Brasil	68	18-36 ²
Dritsakou et al. ¹⁷	2016	Grécia	305	32 ¹

¹ Idade média. ² Idade mínima e máxima.

idade gestacional no momento do parto, tipo de parto, fumo, paridade e peso ao nascer do recém-nascido. Sobre os critérios de exclusão, sete artigos não os citaram em seus métodos (Quadro 2).

Em relação aos resultados dos artigos selecionados, observou-se que nove estudos verificaram diferenças significativas na composição nutricional do leite de mães com diabetes mellitus, hipertensão arterial ou excesso de peso. Sobre o diabetes mellitus foi observado concentração menor de lactose ($n = 3$) e de gordura ($n = 4$) e um artigo encontrou menor valor protéico e maior valor energético. Os demais artigos selecionados ($n = 2$) não encontraram diferenças estatísticas em relação aos macronutrientes (gordura, proteína, carboidrato) e energia total. O único estudo que avaliou a composição nutricional do leite de mulheres com hipertensão arterial verificou que o colostro e o leite maduro de mães hipertensas apresentaram níveis mais elevados de proteína total. Já em relação ao excesso de peso, dois estudos concluíram que mães com obesidade apresentaram maior teor de gordura e energia e os outros dois estudos não encontraram diferenças estatísticas (Quadro 2).

Discussão

Nesta seção serão discutidos e enfatizados os principais resultados dos artigos selecionados para esta revisão sistemática que se detiveram no

possível efeito que as doenças crônicas (diabetes mellitus, hipertensão arterial e/ou excesso de peso) acarretam sobre a composição nutricional do leite humano.

A inadequação da insulina no diabetes mellitus pode afetar diretamente a quantidade e a qualidade do leite humano^{15,16}. Os resultados dos estudos que se detiveram sobre esta questão são díspares.

Van Beusekom et al.¹² não observaram diferenças significativas entre os níveis de glicose, lipídio e sódio no leite maduro de mulheres diabéticas. De forma semelhante, Butte et al.⁸ verificaram que não houve alteração da lactose e da proteína (colostro, leite de transição e o maduro) entre as diabéticas. De acordo com os autores, esse resultado pode ser parcialmente explicado pelo fato de as mulheres diabéticas selecionadas terem a glicemia controlada.

Todavia, Neubauer et al.¹¹ verificaram, entre as diabéticas, redução da lactose e aumento da proteína no segundo e no terceiro dia após o parto. Oliveira et al.¹⁵ também observaram, durante os cinco primeiros dias do puerpério, concentração inferior de lactose no grupo de mulheres diabéticas.

Já Dritsakou et al.¹⁷ verificaram aumento da quantidade de gordura no leite de mulheres diabéticas. Isto pode ser parcialmente explicado pela anormalidade do metabolismo lipídico em diabéticas que é marcado pela elevação da lipoproteína lipase e aumento da lipólise. Vale destacar que

Quadro 1. Morbidade, método utilizado para avaliar a composição do leite humano e fase do leite analisada, 1987-2016.

Autores	Doença	Método utilizado para avaliar a composição do leite humano	Fase do leite analisada
Butte et al. ⁸	DM tipo 1 ¹	A proteína total foi determinada pelo método de Kjeldahl, a lactose pela hidrólise enzimática e a gordura por gavimetria após extração com cloreto de metileno pelo método de Roesse-Gottlieb modificado	Leite Maduro
Bitman et al. ⁹	DM tipo 1 ¹	A proteína total foi determinada pelo método do ácido bicinconínico e a gordura por cromatografia	Colostro
Arthur et al. ¹⁰	DM tipo 1 ¹	A lactose foi determinada pela hidrólise enzimática	Colostro
Neubauer et al. ¹¹	DM tipo 1 ¹	A proteína total foi determinada pelo método de Kjeldahl, a lactose foi determinada usando o analisador 27 de modelo industrial	Colostro, Leite de Transição e Leite Maduro
Beusekom et al. ¹²	DM tipo 1 ¹	A proteína total foi determinada pelo método do ácido bicinconínico, a gordura e lactose por cromatografia	Colostro, Leite de Transição e Leite Maduro
Jackson et al. ¹³	DM tipo 1 ¹	A gordura total foi determinada por gavimetria através do método de Folch modificado	Colostro, Leite de Transição e Leite Maduro
Lammi-Keefe et al. ¹⁴	DM tipo 1 ¹	A gordura total foi determinada por gavimetria através do método de Folch modificado	Colostro, Leite de Transição e Leite Maduro
Oliveira et al. ¹⁵	DM tipo 1 ¹	A lactose foi dosada segundo método colorimétrico	Colostro
Morceli et al. ¹⁶	DM ¹	A proteína total foi determinada pelo método colorimétrico, os lipídeos e calorias totais foram determinados através do crematócrito	Colostro
Bachour et al. ²¹	Excesso de peso	A proteína total foi determinada pelo método de Bradford e a gordura total por gavimetria através do método de Folch modificado	Leite de Transição e Leite Maduro
Massmann et al. ¹⁸	HAS ²	A proteína total foi determinada pelo método colorimétrico Biuret	Colostro, Leite de Transição e Leite Maduro
Makela et al. ¹⁹	Excesso de peso	A gordura total foi determinada pela cromatografia	Leite Maduro
Fujimori et al. ²⁰	Excesso de peso	A gordura e o valor energético total foram determinados pela crematócrito e a proteína total pelo método colorimétrico Biuret	Colostro
Dritsakou et al. ¹⁷	DM ¹ gestacional e excesso de peso	Analisador de leite humano Miris®	Colostro, Leite de Transição e Leite Maduro

¹ Diabetes Mellitus. ² Hipertensão arterial.

50% das diabéticas foram diagnosticadas com excesso de peso, todavia, os autores na análise não controlaram nenhum possível fator de confusão.

Ao contrário dos achados explicitados acima, Jackson et al.¹³ e Morceli et al.¹⁶ observaram que a quantidade de gordura no leite humano de mulheres diabéticas foi inferior em relação ao grupo controle. Apesar da unanimidade nos resultados, foram empregados métodos diferentes para avaliação da composição nutricional do leite humano.

Outro ponto que merece destaque é a influência que o diabetes mellitus exerce sobre o volu-

me do leite. A lactação é marcada por duas fases – lactogênese I e II. A fase I se inicia na 20ª semana de gestação e pode ser marcada pelo aumento de lactose e alfa lactoalbumina. A fase II ocorre entre 24 e 48 horas após o parto, sendo marcada pelo aumento da lactose. Oliveira et al.¹⁵ verificaram atraso de 18 horas no grupo de diabéticas para completar a transição da fase I para fase II da lactogênese, o que dificultou o estabelecimento do aleitamento materno. Semelhantemente ao explicitado, Bitman et al.⁹, Arthur et al.¹⁰ e Neubauer et al.¹¹ observaram que a transição da fase da I

Quadro 2. Tipo de estudo, fatores de confusão controlados e principais resultados, 1987-2016

Autores	Tipo de estudo	Fatores de confusão controlados na análise	Resultados
Butte et al. ⁸	Caso-Controle	Idade, altura, ganho de peso na gestação, paridade, peso ao nascer do recém-nascido	As concentrações de proteína total, lactose, gordura e energia não diferiram das concentrações encontradas no leite da população referência
Bitman et al. ⁹	Caso - Controle	Não informado	O teor de gordura do leite secretado pela mulher diabética tendeu a ser menor em relação ao grupo controle, os valores de proteína e lactose não diferiram
Arthur et al. ¹⁰	Caso-Controle	Idade materna e idade gestacional	O teor de lactose do leite secretado pela mulher diabética foi menor no 1º e 2º dia após o parto
Neubauer et al. ¹¹	Coorte	Idade gestacional, tipo de parto, sexo do recém-nascido e se já havia amamentado	O leite de mulheres com diabetes apresentou menos lactose e uma concentração maior de proteína no 2º e 3º dia após o parto
Beusekom et al. ¹²	Caso-Controle	Idade gestacional, tipo de parto, peso ao nascer do RN	A média de gordura total foi menor no leite de mulheres com diabetes, porém não houve diferença nos valores de lactose e proteína total
Jackson et al. ¹³	Caso-Controle	Idade materna, ganho de peso gestacional, paridade, escolaridade, idade gestacional, tipo de parto, sexo do recém-nascido e tempo de amamentação prévia	A média de gordura total foi menor no leite de mulheres com diabetes no 2º e 3º dia após o parto.
Lammi-Keefe et al. ¹⁴	Caso-Controle	Idade gestacional, tipo de parto, sexo do recém-nascido e se já havia amamentado	Não houve diferença significativa do conteúdo lipídico entre os três grupos ao longo do estudo
Oliveira et al. ¹⁵	Coorte	Idade materna, índice de massa corporal pré-gestacional, ganho de peso durante a gestação, tipo e número de partos e idade gestacional do recém-nascido	Ambos os grupos apresentaram aumento na concentração da lactose do 1º ao 5º após o parto. No grupo de mulheres com diabetes foi observada menor concentração de lactose no colostro
Morceli et al. ¹⁶	Transversal	Tabagismo, hipertensão arterial e glicemia	A concentração total de proteína foi semelhante entre as mães normoglicêmicas e diabéticas. A concentração de gordura foi significativamente menor no colostro de mães diabéticas, porém o valor energético total não diferiu
Bachour et al. ²¹	Coorte	Idade materna, fumo, paridade, estágio da lactação, área residencial e uso de medicamentos	A concentração de proteína foi menor e a de gordura foi maior no leite maduro de mães com excesso de peso
Massmann et al. ¹⁸	Coorte	Fumo, diabetes e média de pressão durante a gestação	O colostro e o leite maduro de mães hipertensas apresentaram níveis mais elevados de proteína total
Makela et al. ¹⁹	Transversal	Idade materna, escolaridade, renda familiar, ganho de peso gestacional e dieta materna	O teor de gordura total do leite não diferiu entre mulheres com excesso de peso e peso normal
Fujimori et al. ²⁰	Transversal	Idade materna, idade gestacional, fumo, hipertensão, índice de massa corporal pré-gestacional, diabetes gestacional ou crônica	O teor de gordura e energia foi maior entre as mulheres obesas quando comparadas ao grupo eutrófico, já o teor proteico não apresentou diferenças
Dritsakou et al. ¹⁷	Coorte	Não informado	O teor de gordura e energia, tanto colostro e leite de transição foram maiores em mulheres com excesso de peso, enquanto que no leite maduro apenas níveis maiores de gordura foram estimados. As mulheres com diabetes apresentaram maior valor de energia no colostro, no leite de transição e no leite maduro e menores valores de proteína no leite de transição e maduro

para II da lactogênese foi postergada entre as pacientes diabéticas com inadequado controle glicêmico, o que acarretou redução do volume de leite do terceiro ao sétimo dia após o parto.

O retardo da transição da lactogênese em pacientes diabéticas pode ser parcialmente explicado pela atuação da insulina na captação de glicose pela glândula mamária. Portanto, o controle da glicose em mulheres diabéticas é de suma importância para o alcance de uma adequada composição nutricional do leite humano bem como para o estabelecimento do aleitamento materno¹⁶.

A hipertensão arterial é frequentemente associada à alterações metabólicas, funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo. Além disso, é considerada uma das doenças que provoca mais efeitos nocivos ao organismo materno, fetal e neonatal^{22,23}.

Quando observado o impacto da hipertensão arterial sobre a composição nutricional do leite humano foi selecionado apenas o estudo conduzido por Massmann et al.¹⁸. Neste estudo, os autores concluíram que o colostro e o leite maduro de mães hipertensas apresentaram níveis mais elevados de proteína total. Entretanto, os efeitos das alterações da pressão arterial na composição nutricional do leite humano ainda não são totalmente compreendidos, especialmente para as mães que tiveram gestações complicadas pela hipertensão²⁴.

Quanto a influência do excesso de peso sobre a composição nutricional do leite humano, Bachour et al.²¹ verificaram que a composição nutricional do leite das mulheres com excesso de peso apresentou menor quantidade de proteína. De acordo com os autores, essa mudança pode ser parcialmente explicada pelo aumento do estresse oxidativo que ocorre entre pacientes com excesso de peso.

Já Fujimori et al.²⁰ e Dritsakou et al.¹⁷ encontraram maiores níveis de gordura e energia no leite de mulheres com excesso de peso. Todavia, Makela et al.¹⁹ concluíram que o teor de gordura do leite não modificou. Ressalta-se que o leite dessas mulheres com excesso de peso possuía uma quantidade superior de ácidos graxos saturados, reduzida quantidade de ômega 3 e proporção elevada de ômega 6 em relação ao ômega 3.

Em suma, a maior parte dos estudos demonstrou que a presença de doenças crônicas acarretam modificações na composição nutricional do leite humano. Os principais resultados encontrados foram: 1) três artigos que avaliaram a com-

posição nutricional do leite humano de mulheres com diabetes mellitus verificaram menor concentração de lactose^{10,11,15} e quatro de gordura^{9,12,13,16}. Para hipertensão, foi verificado maior concentração de proteína total tanto no colostro como no leite maduro¹⁸. Já para o excesso de peso, metade dos estudos observaram maior teor de gordura e energia no leite dessas mães^{17,20}.

Os resultados díspares entre os estudos selecionados podem ser parcialmente explicados pelas inúmeras diferenças metodológicas, tais como: tamanho amostral, método empregado na avaliação do leite humano, controle de fatores de confusão, componentes nutricionais avaliados, estágio da lactação (colostro, leite de transição e maduro).

Ressalta-se que mesmo que as doenças crônicas acarretem modificações nutricionais no leite humano, é consenso universal que o aleitamento materno deva ser fortemente encorajado exclusivamente até o 6º mês de vida do recém-nascido e que, a partir de então, a amamentação seja mantida por dois anos ou mais, juntamente com alimentos complementares adequados.

É de extrema importância que as mulheres tenham acompanhamento nutricional contínuo no pré-natal e após o parto, a fim de que haja controle efetivo dos níveis glicêmicos, pressóricos e do ganho de peso gestacional para que seja minimizado ao máximo o impacto do diabetes mellitus, hipertensão arterial e excesso de peso sobre a composição nutricional do leite, bem como no pronto estabelecimento do aleitamento materno.

Colaboradores

YNV Amaral trabalhou na concepção, desenho metodológico, análise, interpretação dos dados e redação do artigo; DM Rocha na concepção, desenho metodológico, análise, interpretação dos dados e redação final do artigo; LML Silva na análise de dados e redação do artigo; FVM Soares na análise, interpretação dos dados e redação final do artigo; e MEL Moreira na interpretação dos dados e na aprovação da versão a ser publicada.

Referências

- Nucci LB, Duncan BB, Mengue SS, Branchtein L, Schmidt MI, Fleck ET. Assessment of weight gain during pregnancy in general prenatal care services in Brazil. *Cad Saude Publica* 2001; 17(6):1367-1374.
- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31(5):899-904.
- Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, Spichler ER, Pousada JM, Teixeira MM, Yamashita T. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24(7):1151-1155.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Cadernos de Atenção Básica: Atenção ao Pré-natal de Baixo Risco*. Brasília: MS; 2012.
- Barros DCD, Saunders C, Leal MDC. Avaliação nutricional antropométrica de gestantes brasileiras: uma revisão sistemática. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.* 2008; 8(4):363-376.
- Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60(1):49-74.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
- Butte NF, Garza C, Burr R, Goldman AS, Kennedy K, Kitzmiller JL. Milk composition of insulin-dependent diabetic women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6(6):936-941.
- Bitman J, Hamosh M, Hamosh P. Milk composition and volume during the onset of lactation in a diabetic mother. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(6):1364-1369.
- Arthur PG, Smith M, Hartmann PE. Milk lactose, citrate, and glucose as markers of lactogenesis in normal and diabetic women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9(4):488-496.
- Neubauer SH, Ferris AM, Chase CG, Fanelli J, Thompson CA, Lammi-Keefe CJ, Clark RM, Jensen RG, Bendel RB, Green KW. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993; 58(1):54-60.
- Van Beusekom CM, Zeegers TA, Martini IA, Velvis HJ, Visser GH, van Doormaal JJ, Muskiet FA. Milk of patients with tightly controlled insulin-dependent diabetes mellitus has normal macronutrient and fatty acid composition. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(6):938-943.
- Jackson MB, Lammi-Keefe CJ, Jensen RG. Total lipid and fatty acid composition of milk from women with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(3):353-361.
- Lammi-Keefe CJ, Jonas CR, Ferris AM, Capacchione CM. Vitamin E in plasma and milk of lactating women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20(3):305-309.
- Oliveira AMDM, Cunha CC, Penha-Silva N, Abdallah VOS, Jorge PT. Interference of the blood glucose control in the transition between phases I and II of lactogenesis in patients with type 1 diabetes mellitus. *Arq. Bras. Endocrinol Metabol.* 2008; 52(3):473-481.
- Morceli G, França EL, Magalhães VB, Damasceno DC, Calderon IMP, Honorio-França AC. Diabetes induced immunological and biochemical changes in human colostrum. *Acta Paediatr* 2011; 100(4):550-556.
- Dritsakou K, Liosis G, Valsami G, Polychronopoulos E, Skouroliaou M. The impact of maternal- and neonatal-associated factors on human milk's macronutrients and energy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(11):1302-1308.
- Massmann PF, França EL, Souza EG, Souza MS, Brune MFSS, Honorio-França AC. Maternal hypertension induces alterations in immunological factors of colostrum and human milk. *Front Life Sci* 2013; 7(3-4):155-163.
- Makela J, Linderborg K, Niinikoski H, Yang B, Lagstrom H. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *Eur J Nutr* 2013; 52(2):727-735.
- Fujimori M, França EL, Fiorin V, Moraes TC, Honorio-França AC, Abreu LC. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:166.
- Bachour P, Yafawi R, Jaber F. Effects of smoking, mother's age, body mass index, and parity number on lipid, protein, and secretory immunoglobulin A concentrations of human milk. *Breastfeed Med* 2012; 7(3):179-188.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 95(1):1-51.
- Freire CMV, Tedoldi CL. Hipertensão arterial na gestação. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 93(6):159-165.
- Sírio MAO, Silva ME, Paula H, Passos MC, Sobrinho AOS. Estudo dos determinantes clínicos e epidemiológicos das concentrações de sódio e potássio no colostro de nutrízes hipertensas e normotensas. *Cad Saude Publica* 2007; 23(9):2205-2214.

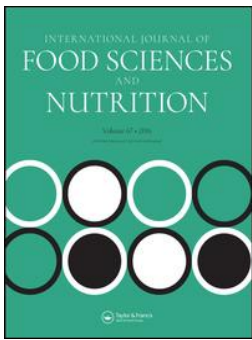
Artigo apresentado em 30/12/2016

Aprovado em 19/10/2017

Versão final apresentada em 21/10/2017

ARTIGO 2 – Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?

Este subcapítulo apresenta a versão aceita (revisada por pares) do artigo “**Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?**”, de autoria de *Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral, Daniele Marano, Andrea Abranches, Leila Maria Lopes da Silva, Sylvia Nehab, Ana Carolina Carioca da Costa e Maria Elisabeth Lopes Moreira* publicado **no International Journal of Food Science and Nutrition**.



Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?

Yasmin Amaral , Daniele Marano , Andrea Abranches , Leila Silva , Sylvia Nehab , Ana Carolina Costa & Maria Elisabeth Moreira

To cite this article: Yasmin Amaral , Daniele Marano , Andrea Abranches , Leila Silva , Sylvia Nehab , Ana Carolina Costa & Maria Elisabeth Moreira (2020): Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?, International Journal of Food Sciences and Nutrition, DOI: [10.1080/09637486.2020.1780568](https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1780568)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1780568>



Published online: 07 Jul 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 23



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

RESEARCH ARTICLE



Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?

Yasmin Amaral , Daniele Marano , Andrea Abranches , Leila Silva , Sylvia Nehab , Ana Carolina Costa  and Maria Elisabeth Moreira 

Clinical Research Department, National Institute for Women's, Children's and Adolescent's Health Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ABSTRACT

This study aims to evaluate the impact of excess body weight, diabetes mellitus, and hypertension on the nutritional composition of human milk. This cohort study was conducted at a tertiary public health unit in the city of Rio de Janeiro from March 2016 to February 2018. The data were collected in two stages (96 hours and one month after delivery). The macronutrients (carbohydrate, protein, lipid) and total energy were determined using the MIRIS[®] equipment. The level of significance was 5%. Higher protein content was observed in the nutritional composition of colostrum in women with diabetes mellitus. A higher protein and energy content was observed in the milk of mothers with excessive body weight. The energy content was higher in the milk of mothers with excessive body weight. Increased protein content in the human milk of women with excessive body weight or diabetes.

ARTICLE HISTORY

Received 20 March 2020

Revised 1 June 2020

Accepted 7 June 2020

KEYWORDS

Human milk; Excessive body weight; Hypertension; Diabetes Mellitus; Pre-gestational nutritional status; Nutrients

Introduction

Human milk is a complex biological fluid with thousands of components relevant to the child's health, growth, development and immunity (Ballard and Morrow 2013; Jagiello and Azulay Chertok 2015). It is a personalised food for the baby that will be offered at a time when gene expression is being adjusted for life (Victora et al. 2016).

The lactation stage modifies the nutritional composition of human milk. The first fluid produced by mothers after childbirth is colostrum, secreted up to the 7th day after delivery, which is rich in proteins, immunological components and developmental factors (Ballard and Morrow 2013). Mature milk, secreted from the 21st day after delivery, is higher in fat, and its primary function is to cater to all the nutritional needs of the fast-growing infant (Vieira et al. 2009). Besides the lactation stage, several studies have shown the association of different factors that can modify the nutritional composition of human milk (Butte et al. 1987; Bauer and Gerss 2011; Bachour et al. 2012).

Pregestational overweight, Diabetes mellitus, and hypertension during pregnancy can cause severe maternal and foetal complications, including restricted intrauterine growth, preterm delivery, premature

placental abruption, macrosomia and asphyxia (Brazil Departamento de Atenção Básica 2012; Nast et al. 2013).

Besides the adverse effects cited, some studies have shown that these diseases may also lead to changes in the nutritional composition of human milk, including a lower concentration of lactose and/or fat in human milk of diabetic women, a higher total protein concentration in mothers with hypertension and a higher fat and energy content in the milk mothers with overweight or obesity (Fujimori et al. 2015; Dritsakou et al. 2017; Amaral et al. 2019; Peila et al. 2020). However, this association is still contradictory (Amaral et al. 2019; Peila et al. 2020). Therefore, this study aims to evaluate the possible impact that excess weight, diabetes mellitus and arterial hypertension during pregnancy on nutritional composition.

Materials and methods

This is a prospective cohort with postpartum women hospitalised in the rooming-in setting ward at a tertiary public health unit in the city of Rio de Janeiro from March 2016 to February 2018.

The eligibility criteria for participating in the study were: to deliver at a tertiary public health unit in the city of Rio de Janeiro and to have a gestational age \geq 37 weeks. The exclusion criteria were the positive diagnosis for HIV, exposure to Zika virus, congenital infection of the TORCH group (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes), malformations, genetic syndromes or newborns who were unable to breastfeed at the time of the research. The women were approached in the rooming-in setting ward in the first 96 hours of the baby's life and, after being accepted, were referred to the nutrition laboratory.

The women eligible for the study were divided into four groups, namely: (1) women with diabetes mellitus pregestational or gestational diagnosis; (2) women with hypertension pregestational or gestational diagnosis; (3) women with pregestational excess weight and (4) control group – women without diabetes mellitus, hypertension or pregestational excess weight diagnosis.

The pregestational/gestational diagnosis of diabetes mellitus and hypertension were observed in the prenatal care cards or the postpartum women's medical records and the pregestational excess weight was calculated through the cut-off points recommended by the Institute of Medicine (2009) based on body mass index (BMI) for overweight, using pregestational weight and height, as follows: Underweight (BMI <18.5 kg/m²), Eutrophic (BMI ≥ 18.5 to <25 kg/m²), Overweight (≥ 25 to <30 kg/m²) and Obese (≥ 30 kg/m²) (Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines 2009). For the excess weight category, women diagnosed with overweight and obesity were included. Mothers with multiple pathologies (diabetes mellitus and hypertension and excess weight/diabetes mellitus and hypertension or excess weight/hypertension and diabetes mellitus or excess weight/excess weight and hypertension or diabetes mellitus) were excluded from the analyses.

Human milk was collected with the Medela® brand electric pump by a previously trained researcher properly dressed in a lab coat, cap, mask and single-use gloves, always in the same period (10:00 a.m. to 2:00 p.m.) to avoid variability of the human milk's nutritional content throughout the day. Manual milking was performed in cases of annoyance or discomfort with the use of the pump. Milk samples (10 ml in a total corresponding to the total emptying of the breast of the nursing mother) were collected and stored in glass vials with a capacity of 90 ml and then frozen and stored at -20 °C. The storage time until the

moment of the analysis varied from 7 to 21 days, this time already validated by García-Lara et al. (2012). Concerning the analysis, the samples were thawed at 45 °C and homogenised using the MIRIS Sonicator (Miris AB, Uppsala, Sweden). The macronutrients (carbohydrate, protein, lipid) and total energy were determined by spectrophotometry with INFRARED ANALYSIS using the MIRIS® equipment (Miris AB, Uppsala, Sweden).

At the end of the collection, the postpartum women were scheduled for a new appointment one month after delivery, where all procedures described above were repeated. Trained and qualified interviewers collected data using a questionnaire structured specifically for this research pre-tested in a pilot study. The EpiData version 3.1 program was used to store data, and statistical analyses were performed in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 22.0.

The level of statistical significance was established for all analyses at 5%. The paired Student's *t*-test and Wilcoxon's test were used for variables with and without normal distribution, respectively, to verify any difference in the nutritional composition of macronutrients between colostrum and mature milk of the women participating in the study. When comparing the nutritional composition of macronutrients of colostrum and mature milk among overweight women, diabetes mellitus and hypertension, we used Student's *t*-test for independent samples, or the Mann-Whitney's test, when normality was not found. The normality assumption was verified by the Shapiro-Wilk's test.

The Human Research Ethics Committee of the IFF approved the study under opinion reference CAAE 50773615.5.1001.5269 and is following the ethical principles of non-maleficence, beneficence, justice, and autonomy.

Results

Of the 107 postpartum women of the sample of this study, most of them (42.6%) self-declared as being brown. The mean maternal age was 29 years, ranging from 15 to 43 years, and 51.7% of the mothers had two to three children. All the mothers performed prenatal care, averaging 11 visits. The mean gestational age at delivery was 39 weeks, and 72% of newborns were exclusively breastfed at the time of milk collection (Table 1).

Regarding behavioural habits, 10.3% of the mothers consumed alcohol, and 3.7% of them smoked during pregnancy. Regarding morbidities in the gestational

Table 1. Demographic characteristics of the participants ($N = 107$).

	<i>n</i> (%)
Schooling	
Primary School	18 (17.0)
Secondary School	66 (62.3)
Higher Education	22 (20.8)
Skin colour	
White	21 (34.4)
Brown	26 (42.6)
Black	13 (21.3)
Other	1 (1.6)
Alcohol use during pregnancy	
No	96 (89.7)
Yes	11 (10.3)
Tobacco use during pregnancy	
No	103 (96.3)
Yes	4 (3.7)
Drug use during pregnancy	
No	106 (99.1)
Yes	1 (0.9)
Pregestational nutritional status	
Underweight	5 (4.7)
Eutrophic	52 (48.6)
Overweight	34 (31.8)
Obesity	15 (14.0)
Gestational weight gain ^a	
Below recommended	24 (22.4)
Adequate	41 (38.3)
Above recommended	39 (36.4)
Diabetes mellitus	
No	87 (81.3)
Yes	20 (18.7)
Arterial Hypertension	
No	74 (69.2)
Yes	33 (30.8)
Parity	
Primiparous	21 (35.0)
2 a 3 children	31 (51.7)
4 or more children	8 (13.3)
Delivery type	
Vaginal	54 (50.5)
Cesarean section	52 (48.6)
Feeding during hospitalisation	
Exclusive breastfeeding	77 (72.0)
Breastfeeding + supplement (PBM) ^b	30 (28.0)
Feeding at one month life	
Exclusive breastfeeding	82 (80.4)
Breastfeeding + supplement (PBM) ^b	2 (1.9)
Breastfeeding + Starting formula	17 (16.7)
Starting formula	1 (1.0)
	Mean (SD)
Maternal Age (years)	29 (7.02)
Number of prenatal care visits	11 (9.14)
Gestational age (weeks)	39 (1.35)

^aInstitute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines (2009).

^bPasteurised breast milk.

period, 19% of the mothers had diabetes mellitus, and 31% hypertension. Regarding pregestational nutritional status, 46.2% of the mothers started gestation with overweight or obesity (Table 1).

As for lactation stages, mature milk contained significantly higher values of carbohydrate and fat than colostrum (Table 2). Increased protein content was observed in the nutritional composition of colostrum of women with diabetes mellitus. A higher protein

Table 2. Nutritional composition of macronutrients of colostrum and mature milk of puerperae, $N = 107$.

	Colostrum Median (Min–Max.)	Mature milk Median (Min–Max.)	<i>p</i> -value
Energy value (Kcal)	55.0 (39–116)	58.0 (37–117)	0.104 ^a
Fat g/100ml	1.9 (0.8–8.0)	2.8 (0.6–8.0)	<0.001 ^a
Protein g/100ml	2.1 (1.1–7.1)	1.1 (0.4–5.6)	<0.001 ^a
Carbohydrate g/100ml	6.1 (2.6–6.9)	6.9 (3.4–7.7)	<0.001 ^a

^aWilcoxon signed-rank test.

and energy content were noted in the colostrum of mothers with excessive body weight (Table 3). It is noteworthy that the data were evaluated for single pathology (group 1, 2 or 3) versus the control group (group 4).

Discussion

Breastfeeding is recommended exclusively as the sole source of nutrients in the first six months of life, and after that, requires food supplementation, maintaining breastfeeding for a further two years or more (World Health Organization & UNICEF 1989).

The nutritional composition of human milk can be modified by many factors, among which highlighted are the lactation stage (colostrum/transitional milk/mature milk) and maternal characteristics (excessive body weight, diabetes mellitus, and hypertension).

Comparing the composition of macronutrients and energetic value between colostrum and mature milk of the women that composed the sample of this study, we found that the protein content in colostrum was significantly higher than in mature milk. The content of carbohydrates and fats were higher in mature milk than in colostrum. These data are similar to several studies already described in the literature, as well as the nutritional value found in the colostrum and mature milk of the mothers in the control group (Bauer and Gerss 2011; Ballard and Morrow 2013).

Regarding the association between the presence of chronic diseases and the nutritional composition of human milk, the literature has controversially observed the possible influence of overweight, obesity, diabetes mellitus and arterial hypertension on the nutritional content of human milk (Amaral et al. 2020; Leghi et al. 2020; Peila et al. 2020).

Overweight has become a worldwide problem, affecting increasingly more people in both developing and developed countries. Therefore, this issue must be addressed in all stages of life, particularly in women in the reproductive period (Correia et al. 2011). According to data from the last Household Budget Survey (2008/2009), the prevalence of overweight reached 48% of adult women and 19.4% of

Table 3. Comparison of the nutritional composition of macronutrients of colostrum and mature milk among puerperae with arterial hypertension, diabetes mellitus or overweight, $N = 107$.

	SAH ^a			DM ^b			Overweight		
	No (control group)	Yes	<i>p</i> -value	No (control group)	Yes	<i>p</i> -value	No (control group)	Yes	<i>p</i> -value
Colostrum									
Energy value (Kcal)	53.5	55.5	0.303 ^c	53.5	55.5	0.454 ^c	53.5	61.0	0.008^c
Fat g/100ml	1.9	2.2	0.207 ^c	1.9	2.2	0.275 ^c	1.9	1.7	0.739 ^c
Protein g/100ml	2.0	2.0	0.554 ^c	2.0	4.4	0.039^c	2.0	2.6	0.038^c
Carbohydrate g/100ml	6.1	6.3	0.564 ^c	6.1	4.1	0.064^c	6.1	5.9	0.264 ^c
Mature milk									
Energy value (Kcal)	55.0	54.0	0.840 ^c	55.0	62.0	0.372 ^c	55.0	63.5	0.164 ^c
Fat g/100ml	2.5	2.2	0.658 ^c	2.5	2.8	0.678 ^c	2.5	3.3	0.147 ^c
Protein g/100ml	1.0	1.0	0.911 ^c	1.0	1.1	0.189 ^c	1.0	1.1	0.997 ^c
Carbohydrate g/100ml	6.8	6.8	0.636 ^c	6.8	7.1	0.218 ^c	6.8	7.0	0.801 ^c

^aSystemic arterial hypertension.^bDiabetes mellitus.^cMann–Whitney test.

adolescents. This increased prevalence of overweight is also observed in pregnant women (Marano et al. 2014).

In this study, when considering the impact of this morbidity on the nutritional composition of human milk, we found that women with pregestational excessive body weight had significantly higher energy and protein content in colostrum. A similar result was found in the cohort conducted by Dritsakou et al. (2017), where the authors observed higher levels of energy in the colostrum of overweight mothers. Similarly, Fujimori et al. (2015) also observed that overweight women had higher energy values in colostrum but did not identify differences in protein content between overweight and eutrophic women. In a sectional study with 80 postpartum women, Hahn et al. (2018) analysed the nutritional content of mature milk using the MIRIS® equipment and observed that the nutritional status modified the lipid and protein composition of human milk. According to the authors, overweight women in their thirties had a higher lipid concentration and lower protein concentration concerning eutrophic ones.

Higher energy content in human milk of women with excessive body weight can be partly explained by the reduced synthesis of lactose, high blood concentrations of triglycerides and increased oxidative stress (Emmett and Rogers 1997; Mandel et al. 2005). As for the increased protein content in the milk of women with excessive body weight, a possible explanation for this result is the interference of this disease in the lactogenesis. Nommsen-Rivers et al. (2012) showed that mothers had delayed lactogenesis. Lactogenesis is marked by phases I and II. Phase I is initiated at the 20th week of gestation and is characterised by increased lactose and α -lactalbumin. Phase II, on the other hand, occurs between 24 and 48 hours after childbirth and is marked by increased lactose. In

mothers with excessive body weight, delayed lactogenesis may be due to the low prolactin response that affects the amount of human milk protein (Lovelady 2005).

Unlike the studies mentioned so far, Bachour et al. (2012), Fujimori et al. (2015) and Young et al. (2017) did not find statistically significant differences in the concentration of lipids in the milk of overweight women. The longitudinal study conducted by Bachour et al. (2012) differed from the others regarding the method used to evaluate the composition of the human milk, where the total protein was determined by the Bradford method, and the total fat by gravimetry, using the modified Folch method. The study by Fujimori et al. (2015) was distinguished from the others regarding the type of lipid evaluated (triglycerides), the method used to evaluate the composition of human milk (enzymatic colorimetric) and milk type (colostrum). On the other hand, the cohort of Young et al. (2017) only analysed the fat concentration in transition and mature milk using the creamatocrit as a method of analysing human milk lipid.

The increase in fat and energy in human milk from overweight/obesity women is directly related to the increase in omega-6 polyunsaturated fatty acids, causing a high ratio of omega-6/omega-3 contributing to increase the prevalence of obesity through the production of pro-inflammatory metabolites that act to differentiate pre-adipocytes and to the genesis of obesity (Simopoulos 2016; García-Ravelo et al. 2018).

Diabetes mellitus is a pathological condition of the lactating mother that may pre-exist (type 2 diabetes or type 1 diabetes) or appear during the pregnancy (gestational diabetes mellitus). The prevalence of diabetes mellitus in pregnancy has been increasing in recent years (National Institute for Health and Care Excellence (Gran Bretaña) 2015). In Brazil, according to the National Health Survey (Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística 2014), the prevalence of this disease in women was 7%. According to the guideline published by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), approximately 87.5% of diabetes cases are of the gestational type (National Institute for Health and Care Excellence (Gran Bretaña) 2015)

Diabetes is associated with several short- and long-term complications for the mother and the newborns and it is known that this pathology can affect the composition of the human milk (Peila et al. 2020).

When the nutritional content of human milk from women with diabetes mellitus was observed, this study found significantly higher protein content and a decreasing trend of the carbohydrate content in colostrum, but without statistical significance. Neubauer et al. (1993) also observed lower carbohydrate and higher protein content in the colostrum of mothers with diabetes mellitus. Oliveira et al. (2008) analysed colostrum and also found lower carbohydrate concentration in the milk of diabetic women. As with overweight, the likely explanation for this result is that diabetes mellitus causes delayed lactogenesis. Oliveira et al. (2008) found an 18-hour delay in the diabetic group to complete the transition from phase I to phase II of lactogenesis, which hindered the establishment of breastfeeding. Late lactogenesis in women with diabetes may be related to the inefficient performance of insulin that is responsible for: (1) the uptake of nutrients to the mammary gland (Neville et al. 2002); (2) enhanced effects of prolactin (Duclos et al. 1989); (3) and the regulation of the expression of glucose transporters to the mammary gland (Zhao et al. 2004). The studies published by Butte et al. (1987) and Lammi-Keefe et al. (1995) found no significant difference in the human milk components between diabetic and normoglycemic mothers. Authors argue that this result may be partly explained because the selected diabetic women have controlled glycaemia.

Dritsakou et al. (2017) identified higher levels of fat in the milk of diabetic women. This may be partly explained by the abnormal lipid metabolism in diabetics, which is marked by an elevation of lipoprotein lipase and lipolysis. It is worth noting that 50% of diabetics were diagnosed with overweight. However, the authors did not control any possible confounding factors. The systematic review carried out by Peila et al. (2020) revealed, when examining the effect of diabetes mellitus in pregnancy on colostrum fatty acid composition, significantly higher concentrations of four essential omega-6 polyunsaturated fatty acids

(γ -linolenic, eicosatrienoic, arachidonic and docosatraenoic) in the colostrum of diabetic women, as compared to non-diabetic women (Peila et al. 2020).

Hypertension is a multifactorial clinical condition characterised by elevated blood pressure (Brazil Departamento de Ações Programáticas Estratégicas 2012). Chronic hypertension is one that is present before pregnancy or diagnosed before the 20th week of pregnancy. It is also considered chronic hypertension the one diagnosed for the first-time during pregnancy and which does not normalise in the postpartum period (Freire and Tedoldi 2009). Pregnancy-induced hypertension is that which occurs after the 20th gestational week. In Brazil, according to the National Health Survey, systemic arterial hypertension affects 5–10% of pregnancies (Brazil Departamento de Atenção Básica 2012).

Hypertension is often associated with metabolic, functional, or structural changes in target organs. Also, it is considered one of the diseases that causes more harmful effects to the maternal, foetal and neonatal body (Freire and Tedoldi 2009; Brazil Departamento de Atenção Básica 2012). However, the effects of this pathology on the nutritional composition of human milk is not yet well established (Amaral et al. 2019).

This study did not find a significant difference in the nutritional content of human milk of hypertensive mothers. However, the cohort conducted by (Massmann et al. 2013) observed that colostrum and mature milk from hypertensive mothers had higher protein levels. It should be pointed out that the divergence among the findings of this study vis-à-vis those as mentioned earlier can be partially explained by the heterogeneous method used to evaluate the composition of human milk. While both studies have analysed colostrum and mature milk, the study by Massmann et al. (2013) analysed with the Biuret colorimetric method only the total protein concentration, while this study analysed all the macronutrients and energy value in one in a validated device for analysis of human milk (MIRIS®), and was also thorough at the time of milk collection to reduce possible interferences in its nutritional composition.

In summary, this study showed an increased protein content in the human milk of women with excessive body weight or diabetes. The energy content was higher in the milk of mothers with excessive body weight. Therefore, the monitoring of women diagnosed with overweight, diabetes mellitus, and hypertension by the multidisciplinary team in the pre-conception and prenatal period is exceptionally

relevant to minimise the impact of these diseases on the nutritional content of human milk.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

No type of assistance has been received. We declare that we have had no financial, consulting, or personal relationships with other people or organisations that could influence (bias) the author's work. We also had no scientific writing assistance, grant support or statements of employment.

ORCID

Yasmin Amaral  <http://orcid.org/0000-0001-8159-0564>
 Daniele Marano  <http://orcid.org/0000-0001-6985-941X>
 Andrea Abranches  <http://orcid.org/0000-0002-9323-3297>
 Leila Silva  <http://orcid.org/0000-0001-6275-8392>
 Sylvia Nehab  <http://orcid.org/0000-0003-0194-6060>
 Ana Carolina Costa  <http://orcid.org/0000-0002-9456-3319>
 Maria Elisabeth Moreira  <http://orcid.org/0000-0002-2034-0294>

References

- Amaral YN, di V, do Rocha DM, Silva LML, da Soares FVM, Moreira M. 2019. Do maternal morbidities change the nutritional composition of human milk? A systematic review. *Cien Saude Colet*. 24(7):2491–2498.
- Amaral Y, Marano D, Oliveira E, Moreira ME. 2020. Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr*. 71(2):186–192.
- Bachour P, Yafawi R, Jaber F, Choueiri E, Abdel-Razzak Z. 2012. Effects of Smoking, mother's age, body mass index, and parity number on lipid, protein, and secretory immunoglobulin A concentrations of human milk. *Breastfeed Med*. 7(3):179–188.
- Ballard O, Morrow AL. 2013. Human Milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 60(1):49–74.
- Bauer J, Gerss J. 2011. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 30(2):215–220.
- Brazil Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 2012. *Gestação de alto risco: manual técnico*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brazil Departamento de Atenção Básica. 2012. *Atenção ao pré-natal de baixo risco*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Butte NF, Garza C, Burr R, Goldman AS, Kennedy K, Kitzmiller JL. 1987. Milk composition of insulin-dependent diabetic women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 6(6):936–941.
- Correia LL, Silveira D. M I d, Silva A. C e, Campos JS, Machado MMT, Rocha HAL, Cunha A. J L A d, Lindsay AC. 2011. Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 16(1):133–145.
- Dritsakou K, Liosis G, Valsami G, Polychronopoulos E, Skouroliakou M. 2017. The impact of maternal- and neonatal-associated factors on human milk's macronutrients and energy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 30(11):1302–1308.
- Duclos M, Houdebine L-M, Djiane J. 1989. Comparison of insulin-like growth factor 1 and insulin effects on prolactin-induced lactogenesis in the rabbit mammary gland in vitro. *Mol Cell Endocrinol*. 65(1–2):129–134.
- Emmett PM, Rogers IS. 1997. Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. *Early Hum Dev*. 49:S7–S28.
- Freire CMV, Tedoldi CL. 2009. 17. Hipertensão arterial na gestação. *Arq Bras Cardiol*. 93(6):159–165.
- Fujimori M, França EL, Fiorin V, Morais TC, Honorio-França AC, de Abreu LC. 2015. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 15(1):166.
- García-Lara NR, Escuder-Vieco D, García-Algar O, De la Cruz J, Lora D, Pallás-Alonso C. 2012. Effect of freezing time on macronutrients and energy content of breastmilk. *Breastfeed Med*. 7(4):295–301.
- García-Ravelo S, Díaz-Gómez NM, Martín MV, Dorta-Guerra R, Murray M, Escuder D, Rodríguez C. 2018. Fatty acid composition and eicosanoid levels (Ite4 and pge2) of human milk from normal weight and overweight mothers. *Breastfeed Med*. 13(10):702–710.
- Hahn W-H, Jeong T, Park S, Song S, Kang NM. 2018. Content fat and calorie of human milk is affected by interactions between maternal age and body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 31(10):1385–1388.
- Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. 2009. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines* [Internet]. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); [accessed 2020 Jun 1]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2014. *Pesquisa nacional de saúde, 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da Federação*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).
- Jagiello KP, Azulay Chertok IR. 2015. Women's experiences with early breastfeeding after gestational diabetes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 44(4):500–509.
- Lammi-Keefe CJ, Jonas CR, Ferris AM, Capacchione CM. 1995. Vitamin E in plasma and milk of lactating women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 20(3):305–309.
- Leghi GE, Netting MJ, Middleton PF, Wlodek ME, Geddes DT, Muhlhausler A. 2020. The impact of maternal obesity on human milk macronutrient composition: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 12(4):934.
- Lovelady CA. 2005. Is maternal obesity a cause of poor lactation performance. *Nutr Rev*. 63(10):352–355.
- Mandel D, Lubetzky R, Dollberg S, Barak S, Mimouni FB. 2005. Fat and energy contents of expressed human breast milk in prolonged lactation. *Pediatrics*. 116(3):e432–e435.



- Marano D, Gama SGN, da Domingues R, Souza Junior P. d. 2014. Prevalence and factors associated with nutritional deviations in women in the pre-pregnancy phase in two municipalities of the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 17(1):45–58.
- Massmann PF, França EL, Souza E. G d, Souza MS, Brune MFSS, Honorio-França AC. 2013. Maternal hypertension induces alterations in immunological factors of colostrum and human milk. *Front Life Sci.* 7(3–4):155–163.
- Nast M, Oliveira A. d, Rauber F, Vitolo MR. 2013. Ganho de peso excessivo na gestação é fator de risco para o excesso de peso em mulheres. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 35(12):536–540.
- National Institute for Health and Care Excellence (Gran Bretaña). 2015. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- Neubauer SH, Ferris AM, Chase CG, Fanelli J, Thompson CA, Lammi-Keefe CJ, Clark RM, Jensen RG, Bendel RB, Green KW. 1993. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 58(1):54–60.
- Neville MC, McFadden TB, Forsyth I. 2002. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 7(1):49–66.
- Nommsen-Rivers LA, Dolan LM, Huang B. 2012. Timing of stage II lactogenesis is predicted by antenatal metabolic health in a cohort of primiparas. *Breastfeed Med.* 7(1): 43–49.
- Oliveira AM. d M, Cunha CC, da Penha-Silva N, Abdallah VOS, Jorge PT. 2008. [Interference of the blood glucose control in the transition between phases I and II of lactogenesis in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 52(3):473–481.
- Peila C, Gazzolo D, Bertino E, Cresi F, Coscia A. 2020. Influence of diabetes during pregnancy on human milk composition. *Nutrients.* 12(1):185.
- Simopoulos AP. 2016. An Increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients.* 8(3):128.
- Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC. 2016. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 387(10017): 475–490.
- Vieira R, Dias R, Coelho S, Ribeiro R. 2009. Do aleitamento materno à alimentação complementar: atuação do profissional nutricionista. *Aleitamento Materno À Aliment Complement Atuação Prof Nutr.* 4(2):1–8.
- World Health Organization, UNICEF. 1989. Protecting, promoting, and supporting breast-feeding: the special role of maternity services. Geneva : Albany, N.Y: World Health Organization ; WHO Publications Center USA [distributor].
- Young BE, Patinkin Z, Palmer C, de la Houssaye B, Barbour LA, Hernandez T, Friedman JE, Krebs NF. 2017. Human milk insulin is related to maternal plasma insulin and BMI: but other components of human milk do not differ by BMI. *Eur J Clin Nutr.* 71(9):1094–1100.
- Zhao F-Q, Miller PJ, Wall EH, Zheng Y-C, Dong B, Neville MC, McFadden TB. 2004. Bovine glucose transporter GLUT8: cloning, expression, and developmental regulation in mammary gland. *Biochim Biophys Acta.* 1680(2): 103–113.

ARTIGO 3 – What Are the Maternal Factors That Potentially Intervenes in the Nutritional Composition of Human Milk?

Este subcapítulo apresenta a versão aceita (revisada por pares) do artigo “**What Are the Maternal Factors That Potentially Intervenes in the Nutritional Composition of Human Milk?**”, de autoria de *Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral, Daniele Marano, Andrea Abranches, Leila Maria Lopes da Silva, Sylvia Nehab, Ana Carolina Carioca da Costa e Maria Elisabeth Lopes Moreira* publicado na revista **Nutrients**.

Article

What Are the Maternal Factors That Potentially Intervenes in the Nutritional Composition of Human Milk?

Yasmin Amaral ^{1,2,*}, Leila Silva ¹, Fernanda Soares ¹, Daniele Marano ¹, Sylvia Nehab ¹, Andrea Abranches ¹, Ana Carolina Costa ¹ and Maria Elisabeth Moreira ¹

¹ Unidade de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro 22250-020, Brazil; leila.silva@iff.fiocruz.br (L.S.); fevalente@gmail.com (F.S.); danielemarano@yahoo.com.br (D.M.); sylvia.nehab@gmail.com (S.N.); andreadunshee@gmail.com (A.A.); ana.costa@iff.fiocruz.br (A.C.C.); bebethiff@gmail.com (M.E.M.)

² Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, IFF, Fiocruz, Rio de Janeiro 22250-020, Brazil

* Correspondence: yasminamaral@hotmail.com

Abstract: Background: To evaluate the potential factors associated with the nutritional composition of human milk of puerperal women. Methods: cross-sectional study, conducted between March 2016 and August 2017, with 107 women, selected in a Tertiary Health Care Tertiary Health Facility of the Unified Health System (SUS) in the Municipality of Rio de Janeiro. Data were collected two months after delivery. The dependent variable of the study was the nutritional composition of human milk. We divided the independent variables into hierarchical levels: distal (age, schooling, parity and pregestational nutritional status), intermediate (number of prenatal visits and gestational weight gain) and proximal (alcohol consumption, smoking, diabetes mellitus and hypertension). For data analysis, we applied the multiple linear regression, centered on the hierarchical model. Only the variables associated with the nutritional composition of breast milk remained in the final model at a 5% level of significance. Results: The nutritional composition of human milk yielded by women with pregestational overweight, smokers and hypertensive had higher amounts of lipids and energy. Conversely, women with gestational weight gain below the recommended had lower amounts of these components. Conclusion: The evaluation of factors associated with the nutritional composition of human milk is extremely important to assist post-partum care practices. In this study, we observed that lipid and energy contents were associated to pregestational nutritional status, gestational weight gain, smoking and hypertension.

Keywords: nutritional composition; human milk; associated factors; puerperal women



Citation: Amaral, Y.; Silva, L.; Soares, F.; Marano, D.; Nehab, S.; Abranches, A.; Costa, A.C.; Moreira, M.E. What Are the Maternal Factors That Potentially Intervenes in the Nutritional Composition of Human Milk?. *Nutrients* **2021**, *13*, 1587. <https://doi.org/10.3390/nu13051587>

Academic Editor: Johannes B. van Goudoever

Received: 22 March 2021

Accepted: 26 April 2021

Published: 10 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The human milk is a complex biological fluid with thousands of components of importance to the health, growth, development and immunity of the child [1]. It guarantees adequate nutrition for newborns and infants as a continuation of intrauterine nutrition [2]. Exclusively breastfeeding is recommended, as the only source of nutrients in the first six months of life. Thereafter, nutritious complementary foods will be introduced and breastfeeding continued up to the age of two years or beyond [3].

Lactose is the main carbohydrate of the human milk and provides about 45–50% of the total energy content [4]. Lipids, stratified into triglycerides (98%), phospholipids (1%) and sterols (0.5%) represent 30–50% of the calories. As for the proteins, 80% come from α -lactalbumin [5]. In addition to these macronutrients, human milk contains vitamins, minerals and numerous bioactive components, such as immunoglobulins, cytokines, hormones and oligosaccharides, among others [4].

The nutritional composition of human milk may be influenced by some maternal factors, such as the nutritional status of the pregnant woman [6], maternal age [7], maternal food intake [8], the lactation stage [9,10], circadian physiology, duration of breastfeeding (fraction emulsion, suspension or solution) [4], behavioral habits (smoking and alcohol) [11,12], maternal illnesses (hypertension and diabetes mellitus) [13] and the sex of the child [14], among others. Although studies discussing the potential elements associated with the nutritional composition of human milk cover a wide range of subjects, the results are not conclusive. There are no studies so far that evaluated simultaneously potential influences using a hierarchical model. The present study aims to evaluate potential factors associated with the nutritional composition of breast milk.

2. Materials and Methods

This is a cross-sectional study of puerperal women, two months after delivery, with data collected from March 2016 to August 2017. There were two eligibility criteria to enter the study: deliver in a tertiary public health unit in the city of Rio de Janeiro (RJ), gestational age equal to or greater than to 37 weeks and those followed in the same health unit for routine visits. Women with HIV+ diagnosis, previous exposure to Zika virus, congenital infection of the TORCH group (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes), malformations, genetic syndromes, babies who received specialized care in neonatal intensive care unit and/or newborns who were unable to be breastfed at the time of the study did not participate in the study.

Trained interviewers collected the data. Once the postpartum women accepted to participate in the study, we applied structured questionnaires specifically designed for this research and pretested in a pilot study.

The dependent variable is the nutritional composition of human milk (carbohydrate, protein, lipid and energy value). The collection of human milk was performed using the Medela electric pump[®] by a professional previously trained and wearing personal protection equipment (PPE—lab coat, cap, mask and disposable gloves), observing the same daily collection time frame (10:00–14:00 h) to prevent the variability in the nutritional composition of milk throughout the day. In cases of discomfort when using the pump, we shifted to manual milking. We collected milk samples, 10 mL of a total corresponding to total emptying of the nursing mother's breast, stored in glass bottles with a capacity of 90 mL and subsequently frozen -20°C .

We measured the macronutrients (carbohydrate, protein and lipids) and total energy with the spectrophotometry technique, through INFRARED ANALYSIS using Miris Human Milk Analyzer[™] (Miris AB, Uppsala, Sweden) (already validated for human milk analysis) following good clinical laboratory practice [15,16].

The Miris Human Milk Analyzer[™] was operated according to the manufacturer's recommendations. Prior to analysis, a daily calibration check was performed using the calibration solution (Miris Calibration Control Kit[™]). These are standardized solutions with known concentrations of fat, protein and carbohydrates that correspond to those found in average human milk and the high end of the Miris Human Milk Analyzer[™] measuring range.

For analysis, samples were thawed in a water bath (Miris Heater[™]) until the temperature reached 40°C . Then, these samples were homogenized (1.5 s/1 mL) using a sonicator (Miris Sonicator[™]). The homogenized milk sample (1 mL) was injected into the flow cell and measured 60 s and macronutrient results were expressed in g/100 mL. To calculate the pregestational nutritional status, we used the cut-off points of body mass index (BMI) using pregestational weight and height recommended by the Institute of Medicine [17] the body mass index (BMI) calculated with pregestational weight and height. Women with low weight, $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$, eutrophic with $\text{BMI} \geq 18.5 - < 25 \text{ kg/m}^2$, overweight with $\text{BMI} > 25 - < 30 \text{ kg/m}^2$ and obese with $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. We calculated the total gestational weight by subtracting the pregestational weight (baseline) from the weight of the last prenatal consultation. We copied the weight gained at the end of the pregnancy from the

women's pregnancy booklets. For the present study, we classified this variable into three categories (insufficient, adequate and excessive) also following the IOM guidelines [17]. We used data from the medical records to evaluate the presence of diabetes mellitus and hypertension before and during pregnancy.

We used a hierarchical linear regression model to evaluate maternal determinants on the nutritional composition of human milk. We divided the factors potentially associated with the outcomes into three levels: distal (age, schooling, parity and pregestational nutritional status), intermediate (number of prenatal visits and gestational weight gain) and proximal (alcohol use, smoking, diabetes mellitus and hypertension, Figure 1). For each hierarchical group, we ran a bivariate analysis and the variables with p -value set below 0.20 to initial inclusion in the model. To evaluate the possible existence of multicollinearity we used the variance inflation factor (VIF). Backward elimination procedure was used to identify variables significantly related to the outcomes. In the final model, only the predictors associated with the nutritional composition of breast milk at a level of 5% remained. At each level, we controlled for all variables of the same level and for the higher level, but not for the lower-level variables. Thus, the estimate obtained at each hierarchical level concerns the effect of the variable already adjusted for possible confounding factors, but not for the possible mediating variables.

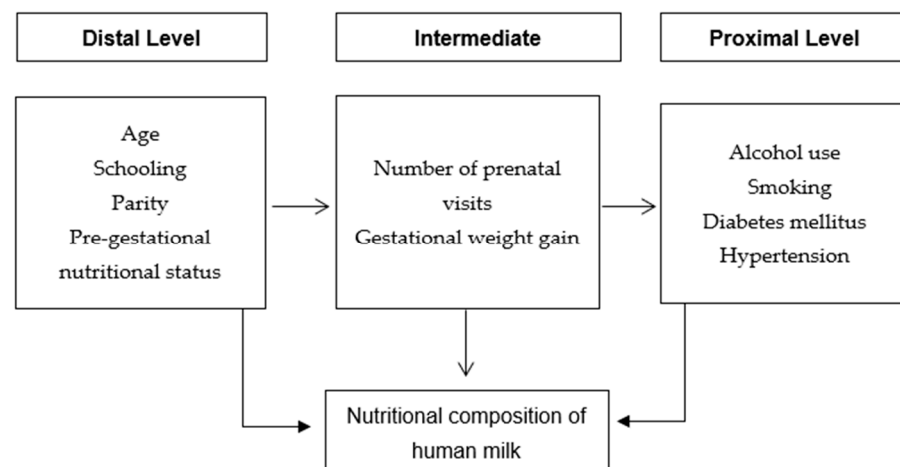


Figure 1. Hierarchical model of potential factors associated with the nutritional composition of human milk of puerperal women.

The study was approved by the Ethics Committee on Research with Human Beings of the National Institute of Women, Fernandes Figueira (CAAE 50773615.5.1001.5269) and is in accordance with the ethical principles of non-maleficence, beneficence, justice and autonomy, contained in resolution 466/12 of the National Health Council [18].

3. Results

We included 107 puerperal women in the study, 70.1% aged between 19 and 35 years, 62.6% multiparous and 38.3% declared themselves colored. Regarding behavioral habits, 10.3% consumed alcoholic beverages and 3.7% smoked (Table 1). Regarding clinical and obstetric characteristics, 31.1% had hypertension and 18.7% had diabetes mellitus before or during pregnancy. All postpartum women underwent prenatal care and the vast majority (95.1%) had more than six consultations. Regarding pregestational nutritional status, 46.3% were overweight. The percentage of women who gained weight adequately was 38.3% (Table 1).

Table 1. Frequency of potential maternal factors associated with the nutritional composition of human milk of puerperal women attending a reference unit of the Unified Health System Network, 2016–2017.

Variables	<i>n</i>	%
Maternal age		
Up to 18 years	8	7.5
19–35 years	75	70.1
>35 years	24	22.4
Schooling (<i>n</i> = 106)		
Primary education	18	16.8
Secondary education	66	62.3
College+	22	20.8
Skin Color		
White	39	36.4
Colored	41	38.3
Black	22	20.6
Others	5	4.7
Parity		
Primipara	40	37.4
Multipara	67	62.6
Number of prenatal consultations (<i>n</i> = 102)		
<6	5	4.9
≥6	97	95.1
Alcohol consumption during pregnancy		
No	96	89.7
Yes	11	10.3
Smoking during pregnancy		
No	103	96.3
Yes	4	3.7
Drug consumption during pregnancy		
No	106	99.1
Yes	1	0.9
Pregestational nutritional status (<i>n</i> = 106)		
Low weight	5	4.7
Adequate weight	52	49.1
Overweight	34	32.1
Obese	15	14.2
Gestational weight gain ¹ (<i>n</i> = 104)		
Below recommended	24	23.1
Adequate	41	38.3
Above recommended	39	37.5
Diabetes mellitus		
No	87	81.3
Yes	20	18.7
Hypertension (<i>n</i> = 106)		
No	73	68.9
Yes	33	31.1

¹ Recommended by the Institute of Medicine (IOM, 2009).

Regarding the nutritional composition of human milk, in the second month after delivery, the median energy value was 55 Kcal/100 mL, carbohydrate 6.9 g/100 mL, proteins 0.9 g/100 mL and lipids 2.5 g/100 mL (Table 2).

Table 3. Cont.

Level 1 (Distal)	2nd Month after Delivery							
	Energy		Carbohydrates		Lipids		Protein	
	Effect	p-Value	Effect	p-Value	Effect	p-Value	Effect	p-Value
Smoking								
Yes	26.30	0.01	−0.65	0.20	2.99	0.01	−0.12	0.88
No	—	—	—	—	—	—	—	—
Diabetes Mellitus								
Yes	−1.07	0.78	0.12	0.52	−0.31	0.46	0.00	.100
No	—	—	—	—	—	—	—	—
Hypertension								
Yes	8.22	0.01	−0.28	0.08	0.91	0.01	−0.03	0.91
No	—	—	—	—	—	—	—	—

The variables that remained in the final model were pregestational nutritional status, gestational weight gain, smoking and hypertension. It is noteworthy that overweight in the pregestational period, smoking and hypertension were associated with increased energy and lipid values in human milk. On the other hand, women with gestational weight gain below the recommended had a reduction in both lipids and energy values (Table 4; Supplementary Table S1).

Table 4. Multiple analysis of potential maternal factors associated with the nutritional composition of human milk in the 2nd month after delivery, 2016–2017.

Block 1 (Distal)	2nd Month Post Delivery			
	Energy		Lipids	
	Estimated (CI 95%)	p-Value	Estimated (CI 95%)	p-Value
Pregestational nutritional status				
Low weight	−5.28 (−18.32; 7.77)	0.42	−0.32 (−1.75; 1.10)	0.65
Adequate	—	—	—	—
Overweight	6.76 (0.30; 13.22)	0.04	0.73 (0.03; 1.44)	0.04
Obese	6.58 (−2.70; 15.86)	0.16	0.76 (−0.26; 1.77)	0.14
Block 2 (Intermediate)				
Gestational weight gain				
Below recommendation	−8.47 (−16.08; −0.87)	0.03	−1.00 (−1.82; −0.17)	0.02
Adequate	—	—	—	—
Above recommendation	−2.33 (−9.00; 4.34)	0.49	−0.19 (−0.91; 0.54)	0.61
Block 3 (Proximal)				
Smoking				
Yes	23.67 (3.76; 43.58)	0.02	2.65 (0.49; 4.81)	0.02
No	—	—	—	—
Hypertension				
Yes	8.22 (2.10; 14.34)	0.01	0.91 (0.24; 1.57)	0.01
No	—	—	—	—

4. Discussion

The application of the hierarchical model in the present investigation indicated that overweight in the pregestational period, gestational weight gain below the recommended, smoking and hypertension were associated with a change in the nutritional composition of human milk. There was an increase in the energy and lipid values among already overweight in the pregestational period. These results are similar to studies conducted by Fujimori et al. (2015) [19], Dritsakou et al. (2017) [10] and Hahn et al. (2018) [7].

Fujimori et al. (2015) [19] and Amaral et al. (2021) [20] observed that women were pregestational overweight had higher levels of fat and energy in the colostrum, with no differences in protein content between overweight and eutrophic women. Dritsakou et al. (2017) [10] also found higher levels of fat and energy in colostrum and transition milk of overweight women. Hahn et al. (2018) [7] conducted a cross-sectional study with 80 healthy Korean lactating women to evaluate the influence of body mass index and maternal age on the nutritional composition of human milk. They observed that women up to 30 years of age and overweight had a higher energy and lipid content than their older and slimmer counterparts. It is noteworthy that the influence of age and overweight in relation to the nutritional composition of human milk is not entirely clear so far. Among overweight women, a reduction of lactose synthesis can explain in part the higher content of fat in human milk. They have higher blood concentration of triglycerides and increased oxidative stress [13].

In 2020, a systematic review aims to identify the association between overweight and the nutritional composition of human milk. The study observed that eight papers showed that overweight increased the total concentration of lipids or glucose or macronutrient fractions, and only one study found no association between overweight and the nutritional composition of human milk. The authors recommend that women's weight and height be evaluated in the pregestational visit to identify and monitor nutritional deviations, contributing to weight adequacy before pregnancy and assisting in the production of milk with adequate nutritional composition [6].

An increase in the prevalence of women who presented a weight gain curve above that recommended by the IOM (2009) [17] is already known. In the present study, in spite of the prevalence of inadequate weight gain being lower than in the other categories, these women showed a reduction in the amount of energy and lipids in human milk in the second month after delivery. Weight gain affects the maternal fat reserve and this reserve is likely to be a source for the lipid composition of milk [21]. We can speculate that these mothers with weight gain lower than recommended had also lower fat stocks, and consequently lower fat content in the milk.

Corroborating this result, Antonakou et al. (2013) [22] pointed out an association between body weight gain during pregnancy and the concentration of total fat in breast milk.

In the sample of the present study, only four women self-reported smoking. Even with this low prevalence in relation to this maternal behavior, the results of the multiple hierarchical analysis showed an increase in lipid and energy value in the milk of female smokers. However, Bachour et al. (2012) [11], in a study with 46 women, evaluated numerous factors associated with the modification of the nutritional composition of human milk and IgA concentrations, among which smoking stood out. The authors observed that the milk of smoking women contained less lipids and proteins. In addition, they observed that the concentration of IgA was lower among smokers. This disparity between the results of the aforementioned studies still needs elucidation.

Despite this issue, it is worth emphasizing the harmful effects that nicotine has on the baby and on the reduction of human milk production due to the inhibition of prolactin [12].

The literature has controversially pointed out a possible influence of maternal morbidities such as diabetes mellitus and arterial hypertension on the nutritional content of human milk [10,13,19,23]. Our results showed that maternal arterial hypertension increased the amount of energy and lipid value in human milk. However, the study conducted by Massmann et al. (2013) [9] observed that colostrum and mature milk of hypertensive mothers

had higher levels of total protein, and that this increase reflected in the concentrations of antibodies and proteins of the immune system, increasing the levels of IgG, IgA and C3. The methodological differences between the studies may explain these disparate results such as the small sample size of the aforementioned study, where only 20 women (10 hypertensive and 10 not) were evaluated. Indeed, there are few studies on the association between hypertension and nutritional composition of milk. The results from a recent systematic review conducted by Amaral et al. (2019) [13], revealed that of the 14 articles selected, only one analyzed this question.

This study did not find a significant difference in the nutritional content of human milk of mothers with diabetes mellitus. However, Dritsakou et al. (2017) [10] identified higher levels of fat in the milk of diabetic women. This may be partly explained by the abnormal lipid metabolism in diabetics, which is marked by an elevation of lipoprotein lipase and lipolysis. It is worth noting that 50% of diabetics were diagnosed with overweight. However, the authors did not control any possible confounding factors. The systematic review carried out by Peila et al. (2020) [24] revealed, when examining the effect of diabetes mellitus in pregnancy on colostrum fatty acid composition, significantly higher concentrations of four essential omega-6 polyunsaturated fatty acids (γ -linolenic, eicosatrienoic, arachidonic and docosatetraenoic) in the colostrum of diabetic women, as compared to non-diabetic women [24]. Other studies show the potential influence of maternal food intake on the nutritional composition of human milk [25]. In this respect, the most studied macronutrient is lipid, and results are conflicting. Two 24-h recalls with one and two months after delivery is a methodology with well-known limitations. However, due to a lack of biological plausibility, we excluded this variable from the hierarchical model. The studies conducted by Iranpour et al. (2013) [26] and Zuraini et al. (2013) [27] demonstrated that maternal food intake during lactation did not modify the nutritional composition of human milk.

We acknowledge the limitations of our study. First, the analysis was restricted to a single moment of lactation. Although we chose to analyze only the mature milk, we collected an amount corresponding to total emptying of the nursing mother's breast, minimizing the possible impacts of breastfeeding duration on the nutritional composition of human milk. Second, although there are other possible determinants associated with the nutritional composition of human milk, the present study did not evaluate them because they are not contained in the database of the larger project. Future studies will be planned to address this question. In addition, the main determinants associated with the composition of human milk described in the literature were analyzed in our hierarchical model. Lastly, as this is a cross-sectional study, we cannot establish causal relationships.

Our study has several strengths: we used controlled and consistent sampling protocols for collection and analysis of human milk; the present study offers in an unprecedented way the evaluation of potential maternal factors associated with the nutritional composition of human milk through a hierarchical model.

5. Conclusions

In the current study, it was possible to evaluate that lipid and energy were modified by pregestational overweight, gestational weight gain below the recommended, hypertension and smoking. Possibly, these factors did not change the amount of carbohydrate in human milk because this macronutrient has a close link to lactose synthesis and the amount of water drained into milk, aspects that lead to a smaller variation in its concentration. The evaluation of the possible factors associated with the nutritional composition of milk is of great relevance to establishment of services' best practices and feedback efficient promotion of prenatal care. Therefore, the monitoring of women diagnosed with this aforementioned profile by the multidisciplinary team in the preconception and prenatal period is exceptionally relevant to minimize the impact of these factors on the nutritional content of human milk in order to provide an adequate growth and development of the infant.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu13051587/s1>, Table S1: Nutritional composition of human milk in the 2nd month after delivery according to maternal factors, 2016–2017.

Author Contributions: Conceptualization, L.S., F.S., D.M., Y.A., A.A. and M.E.M.; Data curation, L.S., D.M., Y.A., S.N. and A.A.; Formal analysis, A.C.C.; Investigation, Y.A., S.N. and A.A.; Methodology, L.S., D.M. and Y.A.; Supervision, F.S., D.M. and M.E.M.; Writing—original draft, L.S., D.M. and Y.A.; Writing—review and editing, F.S. and M.E.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Ethics Committee on Research with Human Beings of the National Institute of Women, Fernandes Figueira (CAAE 50773615.5.1001.5269) and is in accordance with the ethical principles of non-maleficence, beneficence, justice and autonomy, contained in resolution 466/12 of the National Health Council (CNS, 2011—Resolution No. 466/12).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Andreas, N.J.; Kampmann, B.; Mehring Le-Doare, K. Human Breast Milk: A Review on Its Composition and Bioactivity. *Early Hum. Dev.* **2015**, *91*, 629–635. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Ares Segura, S.; Arena Ansótegui, J.; Díaz-Gómez, N.M. La importancia de la nutrición materna durante la lactancia, ¿necesitan las madres lactantes suplementos nutricionales? *An. Pediatria* **2016**, *84*, 347.e1–347.e7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. World Health Organization; UNICEF (Eds.) *Protecting, Promoting, and Supporting Breast-Feeding: The Special Role of Maternity Services*; World Health Organization: Geneva, Switzerland; WHO Publications Center USA [Distributor]: Albany, NY, USA, 1989; ISBN 978-92-4-156130-3.
4. Ballard, O.; Morrow, A.L. Human Milk Composition. *Pediatric Clin. N. Am.* **2013**, *60*, 49–74. [[CrossRef](#)]
5. Bauer, J.; Gerss, J. Longitudinal Analysis of Macronutrients and Minerals in Human Milk Produced by Mothers of Preterm Infants. *Clin. Nutr.* **2011**, *30*, 215–220. [[CrossRef](#)]
6. Oliveira, E.; Marano, D.; Amaral, Y.N.d.V.d.; Abranches, A.; Soares, F.V.M.; Moreira, M.E.L. O Excesso de Peso Modifica a Composição Nutricional Do Leite Materno? Uma Revisão Sistemática. *Ciênc. Saúde Coletiva* **2020**, *25*, 3969–3980. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Hahn, W.-H.; Jeong, T.; Park, S.; Song, S.; Kang, N.M. Content Fat and Calorie of Human Milk Is Affected by Interactions between Maternal Age and Body Mass Index. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2018**, *31*, 1385–1388. [[CrossRef](#)]
8. Costa, A.G.V.; Sabarense, C.M. Modulação e Composição de Ácidos Graxos Do Leite Humano. *Rev. Nutr.* **2010**, *23*, 445–457. [[CrossRef](#)]
9. Massmann, P.F.; França, E.L.; de Souza, E.G.; Souza, M.S.; Brune, M.F.S.S.; Honorio-França, A.C. Maternal Hypertension Induces Alterations in Immunological Factors of Colostrum and Human Milk. *Front. Life Sci.* **2013**, *7*, 155–163. [[CrossRef](#)]
10. Dritsakou, K.; Liosis, G.; Valsami, G.; Polychronopoulos, E.; Skouroliakou, M. The Impact of Maternal- and Neonatal-Associated Factors on Human Milk's Macronutrients and Energy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2017**, *30*, 1302–1308. [[CrossRef](#)]
11. Bachour, P.; Yafawi, R.; Jaber, F.; Choueiri, E.; Abdel-Razzak, Z. Effects of Smoking, Mother's Age, Body Mass Index, and Parity Number on Lipid, Protein, and Secretory Immunoglobulin A Concentrations of Human Milk. *Breastfeed. Med.* **2012**, *7*, 179–188. [[CrossRef](#)]
12. Napierala, M.; Mazela, J.; Merritt, T.A.; Florek, E. Tobacco Smoking and Breastfeeding: Effect on the Lactation Process, Breast Milk Composition and Infant Development. A Critical Review. *Environ. Res.* **2016**, *151*, 321–338. [[CrossRef](#)]
13. Amaral, Y.N.d.V.d.; Rocha, D.M.; Silva, L.M.L.; Soares, F.V.M.; Moreira, M.E.L. Morbidades Maternas Modificam a Composição Nutricional Do Leite Humano? Uma Revisão Sistemática. *Ciênc. Saúde Coletiva* **2019**, *24*, 2491–2498. [[CrossRef](#)]
14. Thakkar, S.K.; Giuffrida, F.; Cristina, C.-H.; De Castro, C.A.; Mukherjee, R.; Tran, L.-A.; Steenhout, P.; Lee, L.Y.; Destailats, F. Dynamics of Human Milk Nutrient Composition of Women from Singapore with a Special Focus on Lipids: Dynamics of Human Milk Nutrients. *Am. J. Hum. Biol.* **2013**, *25*, 770–779. [[CrossRef](#)]
15. García-Lara, N.R.; Escuder-Vieco, D.; García-Algar, O.; De la Cruz, J.; Lora, D.; Pallás-Alonso, C. Effect of Freezing Time on Macronutrients and Energy Content of Breastmilk. *Breastfeed. Med.* **2012**, *7*, 295–301. [[CrossRef](#)]
16. Kwan, C.; Fusch, G.; Rochow, N.; Fusch, C.; Kwan, C.; Fusch, G.; Rochow, N.; el-Helou, S.; Belfort, M.; Festival, J.; et al. Milk Analysis Using Milk Analyzers in a Standardized Setting (MAMAS) Study: A Multicentre Quality Initiative. *Clin. Nutr.* **2020**, *39*, 2121–2128. [[CrossRef](#)]

17. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*; Rasmussen, K.M., Yaktine, A.L., Eds.; The National Academies Collection: Reports Funded by National Institutes of Health; National Academies Press (US): Washington, DC, USA, 2009; ISBN 978-0-309-13113-1.
18. BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012. Dispõe Sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 Jun. 2013. Available online: <http://bit.ly/1mTMIS3> (accessed on 18 March 2021).
19. Fujimori, M.; França, E.L.; Fiorin, V.; Moraes, T.C.; Honorio-França, A.C.; de Abreu, L.C. Changes in the Biochemical and Immunological Components of Serum and Colostrum of Overweight and Obese Mothers. *BMC Pregnancy Childbirth* **2015**, *15*, 166. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Amaral, Y.; Marano, D.; Abranches, A.; Silva, L.; Nehab, S.; Costa, A.C.; Moreira, M.E. Do Chronic Noncommunicable Diseases Modify the Macronutrient Composition of Human Milk? *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2021**, *72*, 219–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Koletzko, B. Human Milk Lipids. *Ann. Nutr. Metab.* **2016**, *69*, 27–40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Antonakou, A.; Skenderi, K.P.; Chiou, A.; Anastasiou, C.A.; Bakoula, C.; Matalas, A.-L. Breast Milk Fat Concentration and Fatty Acid Pattern during the First Six Months in Exclusively Breastfeeding Greek Women. *Eur. J. Nutr.* **2013**, *52*, 963–973. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Morceli, G.; França, E.; Magalhães, V.; Damasceno, D.; Calderon, I.; Honorio-França, A. Diabetes Induced Immunological and Biochemical Changes in Human Colostrum: Diabetes and Changes Human Colostrum. *Acta Paediatr.* **2011**, *100*, 550–556. [[CrossRef](#)]
24. Peila, C.; Gazzolo, D.; Bertino, E.; Cresi, F.; Coscia, A. Influence of Diabetes during Pregnancy on Human Milk Composition. *Nutrients* **2020**, *12*, 185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Keikha, M.; Bahreynian, M.; Saleki, M.; Kelishadi, R. Macro- and Micronutrients of Human Milk Composition: Are They Related to Maternal Diet? A Comprehensive Systematic Review. *Breastfeed. Med.* **2017**, *12*, 517–527. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Iranpour, R.; Kelishadi, R.; Babaie, S.; Khosravi-Darani, K.; Farajian, S. Comparison of Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid Content in Human Milk in Preterm and Term Deliveries and Its Correlation with Mothers' Diet. *J. Res. Med. Sci* **2013**, *18*, 1–5. [[PubMed](#)]
27. Zuraini, A.; Mohd-Esa, N.; Azlan, A.; Chan, Y.M. The Trans Fatty Acid Content in Human Milk and Its Association with Maternal Diet among Lactating Mothers in Malaysia. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **2013**, *22*, 431–442. [[CrossRef](#)]

ARTIGO 4 – O excesso de peso modifica a composição nutricional do leite materno?

Uma revisão sistemática.

Este subcapítulo apresenta a versão aceita (revisada por pares) do artigo “**O excesso de peso modifica a composição nutricional do leite materno? Uma revisão sistemática.**”, de autoria de *Elissa Oliveira, Daniele Marano, Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral, Andrea Abranches, Fernanda Valente Mendes Soares e Maria Elisabeth Lopes Moreira* publicado na revista **Ciência e Saúde Coletiva**.

Overweight modifies the nutritional composition of human milk? A systematic review

Elissa Oliveira (<http://orcid.org/0000-0002-7771-658X>)¹

Daniele Marano (<https://orcid.org/0000-0001-6985-941X>)²

Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral (<https://orcid.org/0000-0001-8159-0564>)²

Andrea Abranches (<https://orcid.org/0000-0002-9323-3297>)²

Fernanda Valente Mendes Soares (<https://orcid.org/0000-0001-5720-0482>)²

Maria Elisabeth Lopes Moreira (<https://orcid.org/0000-0002-2034-0294>)²

Abstract *This paper aims to identify the association between overweight and the nutritional composition of human milk. A systematic review was performed by searching on PubMed, Virtual Health Library (BVS), EMBASE, Web of Science, and SCOPUS databases, from May to June 2018, using keywords “Human Milk” AND “Overweight” OR “Obesity” OR “Body Mass Index”. The bibliographic search returned 435 papers after the duplicates were removed. Of this total, 12 papers were selected for abstract reading, and nine works were incorporated into this systematic review. Eight papers showed that overweight increased the total concentration of lipids or glucose or macronutrient fractions, and only one study found no association between overweight and the nutritional composition of human milk. Most works selected evidenced that obesity changed the total concentration of lipids and their fractions. Thus, we recommend that women’s weight and height be evaluated in the pregestational visit to identify and monitor nutritional deviations, contributing to weight adequacy before pregnancy and assisting in the production of milk with adequate nutritional composition.*

Key words *Overweight, Human milk, Nutritional Composition, Systematic Review*

¹ Fundação Oswaldo
Cruz. Av. Brasil 4365,
Manguinhos. 21040-900
Rio de Janeiro RJ Brasil.
elissa.c.oliveira@gmail.com

² Instituto Nacional da
Saúde da Mulher. da
Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira. Rio de
Janeiro RJ Brasil.

Introduction

Human milk is a complex biological fluid containing adequate amounts of essential components for children's health, growth, and development, such as nutrients¹, immunological and trophic factors^{2,3}, hormones^{4,5}, and essential bacteria for the modulation of the newborn's intestinal microbiota⁶. Breastfeeding provides economic and environmental advantages to the health of children, women, and society⁷ in the short and long term.

Exclusive breastfeeding is recommended in the first six months of life as the only source of nutrients, followed by the introduction of food, however, still based on breastfeeding, which must be maintained for two years or more⁸.

Several studies suggest that the nutritional composition of human milk can be modified by different factors such as maternal age⁹, lifestyle, maternal food intake¹⁰, lactation stage, type of delivery¹¹, and maternal disorders (arterial hypertension, and diabetes mellitus)^{12,13}.

Besides these factors, women's overweight has been considered a condition that can modify the nutritional composition of human milk¹⁴. However, there is still no consensus among the studies that aimed to evaluate this association^{2,3}.

Therefore, this systematic review aims to identify the association between overweight and the nutritional composition of human milk.

Methods

A systematic review of the literature was carried out, which consisted of searching for scientific papers that evaluated the association between overweight and the nutritional composition of human milk. The works were selected from PubMed, Virtual Health Library (BVS), EMBASE, Web of Science, and SCOPUS databases.

The search strategy employed descriptors "Human Milk" AND "Obesity" OR "Overweight" OR "Body Mass Index". The search for papers was carried out from May 18 to June 4, 2018, by two researchers independently. The reference lists of the selected papers were also examined to identify eligible publications.

All potentially eligible publications were selected for full-text reading. Data extraction and final classification for inclusion in the review were carried out independently, and results were compared. Any disagreement was resolved by consensus between the two reviewers.

The papers were considered on the following inclusion criteria: observational studies that assessed the association between overweight and the nutritional composition of human milk (carbohydrate or fat or protein or fractions of macronutrients or energy).

The publication period was not limited, and the language was not restricted. Studies with rats, different outcomes than those established for this review, which evaluated changes in the microbiota, hormonal composition, and papers with mothers of preterm babies or with any type of malformation were excluded.

The following was recorded in the data extraction table: year of publication, type of study, country of origin, sample size, losses, age of participants, ethnic groups, anthropometric assessment indicators, eligibility criteria, exclusion criteria, analyzed nutritional content, the method used to evaluate the nutritional composition of human milk, milk evaluation period, type of milk evaluated (colostrum, transitional, mature), confounding factors controlled in the analysis, and main results.

A checklist based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) guideline was used, which helps authors improve the reports of systematic reviews. The summary of the stages of the selection process of the papers in this systematic review is provided in the flow-chart below (Figure 1).

Results

According to the established strategy, the bibliographic search returned 435 papers after excluding duplicates. Of this total, 12 works were selected for abstract reading. In the end, nine papers were selected for this systematic review. No works were added from the reference lists of the papers read.

Table 1 shows the main characteristics of the nine papers included in the ascending order of the study's publication period. While the publication period was not defined, the selected works were published from 2005 to 2017. Six studies were cross-sectional, and three were cohort. One was carried out in Asia, two in South America, four in Europe, and two in North America.

Regarding the anthropometric assessment of women, only one study measured weight and height to calculate body mass index (BMI), two studies used self-reported data, and six did not inform the method used to calculate BMI. Six

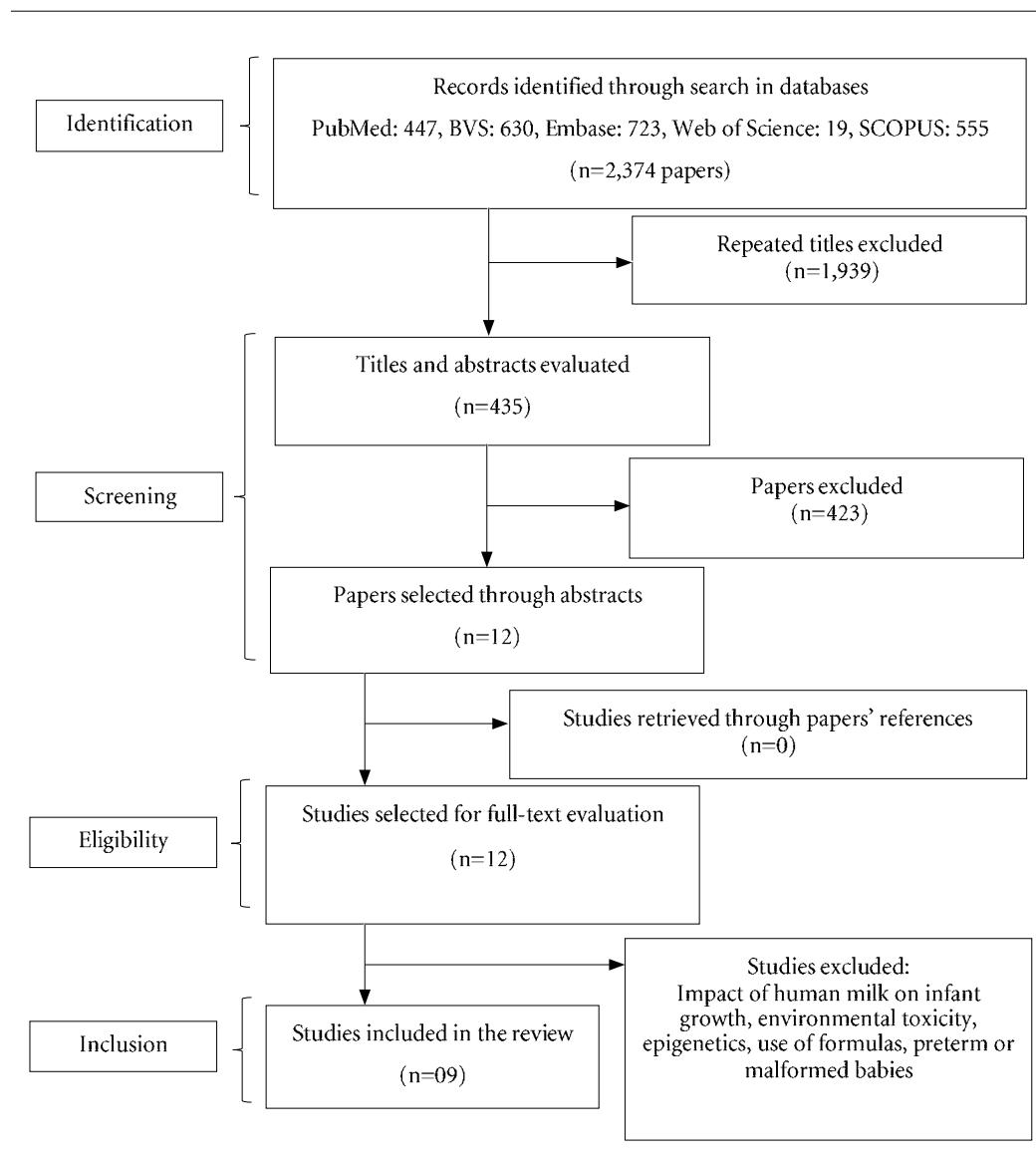


Figure 1. Flowchart of the selection process for studies included in the systematic review of overweight and changes in the nutritional composition of human milk.

studies assessed BMI in the pregestational period, and the others did not specify when the anthropometric assessment was performed.

Table 2 presents the main characteristics of milk, controlled confounding factors, and main results. As for the type of human milk analyzed (colostrum, mature, or transitional), one study looked only at colostrum, six analyzed only mature milk, and two evaluated different lactation stages. There was no standard method for evaluating the composition of macronutrients. A stan-

dard method was only used for analyzing fatty acids.

Regarding the confounding factors controlled in the analysis, three papers made adjustments to the analyses.

Concerning the association between overweight and the nutritional content of human milk, of the nine selected papers, five found that women's overweight altered the concentration of lipid fractions (reduced amount of omega 3¹⁶⁻¹⁹, and increased amount of omega 6^{15,16,19} and triglycerides¹⁷).

Table 1. Characteristics of selected studies on the impact of overweight on the nutritional composition of human milk, 2005-2017.

Author	Year	Type of study	Country	Sample n total and n by group	Follow-up losses	Age (years)	Ethnic groups	Anthropometric assessment indicators	Mean pregestational body mass index (Kg/m ²)	Eligibility criteria	Exclusion criteria
Marín et al. ¹⁵	2005	Cross-sectional	Argentina	46 21 eutrophic, 16 overweight, 9 obese	No losses	16-39	NI	Weight, height, BMI	NI	Women who gave birth to healthy full-term babies (38-42 weeks of gestational age)	NI
Storck Lindholm et al. ¹⁹	2013	Cohort/intervention	Sweden	82 41 eutrophic, 41 obese, of which 29 were part of the intervention group	No losses	Eutrophic: 32.07 ± 4.1 ¹ Obese without intervention: 30.5 ± 5.7 ¹ Obese with intervention: 32.17 ± 3.7 ¹	NI	Pregestational and gestational BMI (32 and 36 weeks)	Eutrophic: 22 ± 1.8 ¹ Obese without intervention: 35 ± 3.8 ¹ Obese with intervention: 36 ± 5.0 ¹	NI	Premature birth (<37 weeks), multiple pregnancies and/or babies with major malformations
Mäkelä et al. ¹⁶	2013	Cross-sectional	Finland	163 49 eutrophic, 51 overweight	No losses	Eutrophic: 29.7 (3.6) ¹ Overweight: 31.0 (5.0) ¹	NI	Pregestational BMI	Eutrophic: 20.9 (2.1) ¹ Overweight: 29.7 (3.3) ¹	NI	NI
Linderborg et al. ¹⁷	2014	Cross-sectional	Finland	40 Eutrophic with recommended food choices Eutrophic with non-recommended food choices Overweight with recommended food choices Overweight with non-recommended food choices	No losses	30.01 ± 3.96 ¹	NI	Pregestational BMI	Eutrophic with adequate food choices: 20.81 ± 1.69 ¹ Eutrophic with inadequate food choices: 21.41 ± 2.31 ¹ Overweight with adequate food choices: 29.79 ± 2.85 ¹ Overweight with inadequate food choices: 31.22 ± 4.25 ¹	NI	NI

it continues

Table 1. Characteristics of selected studies on the impact of overweight on the nutritional composition of human milk, 2005-2017.

Author	Year	Type of study	Country	Sample n total and n by group	Follow-up losses	Age (years)	Ethnic groups	Anthropometric assessment indicators	Mean pregestational body mass index (Kg/m ²)	Eligibility criteria	Exclusion criteria
Fujimori et al. ²	2015	Cross-sectional	Brazil	68 25 eutrophic, 24 overweight, 19 obese	No losses	Eutrophic: 25.0 (18-37) ² Overweight: 24.1 (18-37) ² Obese: 26.8 (21-38) ²	NI	Pregestational BMI	Eutrophic: 21.4 (18.4 - 24.4) ² Overweight: 26.6 (25.2 - 28.6) ² Obese: 34.7 (30.1 - 47.9) ²	Women with breasts without fissures on nipples or mastitis; who were exclusively breastfeeding their babies	Multiple pregnancies, fetal malformation and births before the 37th gestational week
Panagos et al. ¹⁸	2016	Cohort	USA	42 21 eutrophic, 21 obese	No losses to evaluate the nutritional composition of milk	Eutrophic: 31 ± 3.7 ¹ Obese: 30 ± 5.7 ¹	Multietnic (Hispanic, Caucasian, African American, and Asian)	Weight, height and pregestational BMI	Eutrophic: 22 (1.9) ¹ Obese: 35 (4.0) ¹	Recruited at the Tufts Medical Center. Visits between 34 and 40 weeks of gestational age. Women who planned to offer breast milk as the main form of nutrition for their babies and were willing to provide a sample of human milk on a study visit between 4 and 10 weeks postpartum	Childbirth before 35 weeks of gestational age, multiple pregnancy, tobacco use, intrauterine growth restriction, fetal abnormalities, stillbirth.
De Luca et al. ⁴	2016	Cross-sectional	France	100 50 eutrophic, 50 obese	No losses	Eutrophic 30.1 ± 4.2 ¹ Obese 30.2 ± 4.7 ¹	NI	Weight, height and BMI	Eutrophic: 21.6 ± 1.4 ¹ Obese: 34.3 ± 3.9 ¹	Continuous breastfeeding up to 1 month	Pre-existing chronic or gestational disease, smoking during pregnancy, twin pregnancy, prematurity, low birth weight or hospitalization in the neonatal period

it continues

Table 1. Characteristics of selected studies on the impact of overweight on the nutritional composition of human milk, 2005-2017.

Author	Year	Type of study	Country	Sample n total and n by group	Follow-up losses	Age (years)	Ethnic groups	Anthropometric assessment indicators	Mean pregestational body mass index (Kg/m ²)	Eligibility criteria	Exclusion criteria
Young et al. ³	2017	Cohort	USA	48 26 eutrophic; 22 overweight	No losses	Eutrophic 30.8 ± 2.6 ¹ Obese 30.3 ± 3.9 ¹	NI	Pregestational BMI	Eutrophic: 21.4 ± 2.0 ¹ Obese: 30.4 ± 4.2 ¹	Maternal age 21 to 36 years, with pregestational BMI from 17.0 to 39.9 kg / m ² , single fetus, planning to breastfeed exclusively for at least four months, healthy, delivery at the study hospital	Women with chronic medical conditions requiring treatment, such as cardiopulmonary, rheumatological or kidney disease or pre-existing diabetes, gestational diabetes, pre-eclampsia or premature birth
Hahn et al. ²⁰	2017	Cross-sectional	South Korea	80 20 eutrophic among 20 years, 20 eutrophic among 30 years, 20 Overweight among 20 years and 20 Overweight among 30 years	NI	Eutrophic > 20 and < 30 Obese > 30	NI	BMI	NI	Mothers who exclusively breastfed, gave birth to a healthy baby, without any breast diseases including inflammatory diseases, started to breastfeed from the first day of delivery and children with normal weight at birth, head circumference and birth height	Mothers with a disease including gestational diabetes mellitus and hypertensive diseases

¹Mean data; ²Median data; NI = No information.

Table 2. Characteristics of the analyses, confounding factors, and main results found, 2005-2017.

Author	Nutritional content analyzed	Method used to assess the composition of human milk	Milk evaluation period	Moment of evaluation of human milk (colostrum, transitional, mature)	Confounding factors controlled in the analysis	Main results
Marin et al. ¹⁵	Lipid (fatty acids) and protein	Total lipids: Folch Fatty acids: gas chromatography Protein: Lowry et al.	1 and 3 months	Mature ³	NI	The human milk protein was not modified by the woman's nutritional status. There was a higher concentration of total lipids, linoleic acid, polyunsaturated fatty acids (omega 6) among obese puerperae.
Storck Lindholm et al. ¹⁹	Lipid (fatty acids)	Fatty acids: gas and liquid chromatography	3 days, 10 days, 1 month and 2 months	Colostrum ¹ , Transitional ² and Mature ³ (posterior)	NI	The concentrations of omega 6 in human milk were higher in eutrophic women on the third day after birth, and omega 3 was lower in obese women without intervention. The proportion of omega 6/omega 3 was higher in the milk of obese women without intervention compared to the other two groups. Obese mothers with dietary monitoring had concentrations of polyunsaturated fatty acids close to those of eutrophic ones. Overweight women had significantly more saturated fatty acids and lower omega 3 when compared to eutrophic mothers. Moreover, the proportion of unsaturated and saturated fatty acids was significantly lower, and the proportion of omega 6 to omega 3 was higher in overweight women.
Mäkela et al. ¹⁶	Lipid (fatty acids)	Fatty acids: gas chromatography	3 months	Mature ³	Maternal diet	Eutrophic puerperae with recommended dietary choices had more linoleic acid and less diacylglycerol fragments in milk compared to eutrophic puerperae with non-recommended food choices.
Linderborg et al. ¹⁷	Lipid (fatty acids and triglycerides)	Fatty acids: gas chromatography	3 months	Mature ³	NI	Increased calories, fat, and glucose were found in the colostrum of obese women. Protein concentration was similar between groups.
Fujimori et al. ²	Lipid (cholesterol, triglycerides), glucose and protein	Total lipids: Enzymatic colorimetric method Glucose: Enzymatic system Protein: Biuret colorimetric method	48-72 hours postpartum	Colostrum ¹	Maternal age, gestational age at delivery, smoking, high blood pressure, pre-gestational body mass index, pre-gestational diabetes and gestational diabetes	

it continues

Table 2. Characteristics of the analyses, confounding factors, and main results found, 2005-2017.

Author	Nutritional content analyzed	Method used to assess the composition of human milk	Milk evaluation period	Moment of evaluation of human milk (colostrum, transitional, mature)	Confounding factors controlled in the analysis	Main results
Panagos et al. ¹⁸	Lipids, lactose, protein	Total lipids, lactose and protein: Julie Z7 Automatic MilkScope equipment by ultrasound technique Fatty acids: modified Folch method, followed by saponification and methylation Free amino acids: ultra-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry	2 months	Mature ³	NI	The mature milk of obese mothers had a lower amount of omega 3. However, there was no association between pre-gestational BMI, caloric density and macronutrients in human milk.
De Luca et al. ⁴	Protein (amino acids)	Free amino acids: ultra-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry	1 month	Mature ³	NI	The amount of branched-chain amino acids was 20% higher in the mature milk of obese puerperae and 30% concerning tyrosine.
Young et al. ³	Lipids, lactose, protein, calorie	Lipid: creamatocrit; Lactose: enzymatic digestion Protein: modified version of the Bradford method	2 weeks, 1,2,3,4 months	Transição ² e Maduro ³ (Anterior e posterior)	NI	There was no association between pregestational BMI and the concentration of lipids, lactose, and protein.
Hahn et al. ²⁰	Lipids, protein, lactose, calorie	MIRIS	4 weeks	Mature ³	Maternal age	The interaction between maternal age and BMI modified milk macronutrients in different ways, according to the different subgroups.

¹Colostrum: Up to 5 days after delivery; ²Transitional: 6 to 15 days after delivery; ³Mature: > 15 days after delivery. NI = Not Informed.

Besides the alteration caused by overweight in the lipid fractions, an increase in total fat content was observed in three studies^{2,15,20}. As for the protein fraction, only one study found an increase of around 20% in the concentration of branched-chain amino acids in the milk of obese women²¹. Regarding the carbohydrate content, one study observed 2.5 times higher concentration of glucose in the colostrum of obese women compared to eutrophic women². Only one study showed no significant association between human milk macronutrients and women's body composition³.

Discussion

Overweight is a global problem in both developed and developing countries. This issue must be addressed at all stages of life, particularly in women in the reproductive²² and gestational²³ periods due to the several negative consequences of this condition to the mother-child dyad²³.

Some studies have evaluated the possible impact of overweight on the nutritional composition of human milk^{2,20}. However, their results diverge mainly regarding the nutritional content evaluated, the methods to assess the nutritional composition of milk, the type of milk analyzed (colostrum, transitional, and mature), and the control of confounding factors in the analysis.

Regarding lipids, similar results were observed regarding the association between the women's overweight and fatty acids based on gas chromatography in the studies conducted by Marin et al.¹⁵, Mäkelä et al.¹⁶, Linderborg et al.¹⁷, and Storck Lindholm et al.¹⁹. These studies observed an increased proportion of omega 6 compared to omega 3 and reduced omega 3 in overweight women's human milk. Panagos et al.¹⁸ carried out a cohort study to assess newborns' body composition and a cross-sectional analysis to obtain the nutritional composition of human milk of 42 women at two months of the child's life. The authors did not identify any difference in the amount of saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids of the omega 6 type in the mature milk of obese women using the modified Folch method. However, this paper's result was similar to the others cited concerning the lower content of omega 3 in the mature milk of these women. These findings corroborate several studies that have already demonstrated that being overweight generates an inflammatory state marked by an increased amount of omega 6 and a reduced amount of omega 3^{16,17,19}.

Unlike the studies mentioned above, the studies conducted by Fujimori et al.² and Young et al.³ did not observe statistically significant differences in the concentration of lipids in the milk of overweight women compared to eutrophic women. The study by Fujimori et al.² differed from the others concerning the type of lipids evaluated (triglycerides), the method used to evaluate the composition of human milk (enzymatic colorimetric), and the type of milk (colostrum). On the other hand, the cohort conducted by Young et al.³ analyzed the concentration of fat in the transitional and mature milk using the creamatocrit. However, there was no complete milk extraction during the collection, which consequently may have interfered with the fat concentration, as there is a difference in the number of lipids in anterior and posterior milk²⁴.

In a cross-sectional study with 80 puerperae, Hahn et al.²⁰ analyzed the concentration of lipids in mature milk using Miris, a piece of equipment already validated for the analysis of human milk²⁵. The authors observed that maternal age and nutritional status changed the composition of lipids in human milk. The authors affirm that overweight women aged 30 years had a higher lipid concentration than eutrophic women of the same age, but did not explain their findings. Argov-Argaman et al.²⁶ aimed to assess whether maternal age was associated with changes in fatty acid concentrations in human milk. The authors observed that the lipid content was higher among women over 37 years of age. Lubetzky et al.²⁷ observed that the lipid concentration in transitional milk is higher in women over 35 years of age. However, both highlighted that the mechanism and biological plausibility for such findings are unknown.

Lactose was the most discussed disaccharide among studies, possibly because it is the most significant glycosidic fraction in human milk^{3,20}. However, Fujimori et al.² was the only study that assessed the concentration of glucose in colostrum. The authors observed that the amount of this monosaccharide was higher among obese puerperae. However, the authors did not elucidate the findings. The other studies did not observe differences in the number of carbohydrates in the human milk of overweight women^{3,18,20}.

Regarding human milk protein, it was observed that women's overweight did not change the amount of this macronutrient^{3,18,20}. However, results are different when amino acids are evaluated. De Luca et al.²¹ observed that the mature milk of obese women contained 20% more

branched-chain amino acids and 30% more tyrosine than eutrophic human milk. Noteworthy is that the increased amount of branched-chain amino acids can modify insulin secretion and sensitivity, resulting in adverse outcomes for women and babies²⁸.

Concerning the anthropometric assessment of women to perform the nutritional diagnosis, most of the selected papers used pregestational weight and height to calculate BMI. While this measure is used to carry out the nutritional diagnosis in all life stages²⁹, this index is knowingly not suitable for quantifying body fat⁵. Thus, it is vital to assess body composition³⁰ and calculate BMI to diagnose the nutritional status.

Regarding the control of potential confounding variables, except for the study conducted by Fujimori *et al.*², Mäkelä *et al.*¹⁶, and Hahn *et al.*²⁰, the other selected studies did not focus on the control of potential factors associated with the nutritional composition of human milk. This data must be taken into account since this outcome can be modified by other factors besides women's nutritional status^{12,13}. Exemplifying the effect of tobacco use and food consumption on the nutri-

tional profile of human milk, Mäkelä *et al.*¹⁶ observed that smoking decreased omega 3 and increased omega 6 in human milk. Concerning food consumption, only two evaluated the influence of this variable on the lipid quantity in human milk. Noteworthy is that the puerperal diet is pointed out by several studies as a factor associated with changes in lipid concentrations and the profile of long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk^{31,32}, confirming the need to adjust these and other essential variables in the analyses.

Regarding follow-up losses, only two papers selected for this systematic review reported sample losses^{16,21}, and the cohort conducted by Marin *et al.*¹⁵ did not inform the number of losses. Thus, the association estimates may be compromised by follow-up losses or by not having controlled critical confounding factors.

Even if estimates of the selected studies are compromised, pregestational nutritional surveillance is still paramount, preferably in the preconception visit, so that women start the pregnancy with adequate weight, favoring, among other several aspects, the production of milk with an adequate nutritional profile.

Collaborations

All authors made substantial contributions to the study's conception and design, obtaining, analyzing, and interpreting the data, elaborating the paper, and approved the final version of the manuscript.

References

1. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr* 2014; 14:216.
2. Fujimori M, França EL, Fiorin V, Morais TC, Honorio-França AC, Abreu LC. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:166-174
3. Young BE, Patinkin Z, Palmer C, de la Houssaye B, Barbour LA, Hernandez T, Friedman JE, Krebs NF. Human Milk Insulin is Related to Maternal Plasma Insulin and BMI - But other Components of Human Milk do not Differ by BMI. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(9):1094-1100.
4. De Luca A, Frasset-Darrieux M, Gaud M-A, Christian P, Boquien C-Y, Millet C, Herviou M, Darmaun D, Robins RJ, Ingrand P, Hankard R. Higher Leptin but Not Human Milk Macronutrient Concentration Distinguishes Normal-Weight from Obese Mothers at 1-Month Postpartum. *PLoS One* 2016; 11(12):e0168568
5. Kuganathan S, Gridneva Z, Ching TL, Hepworth AR, Mark PJ, Kakulas F, Geddes DT. Associations between Maternal Body Composition and Appetite Hormones and Macronutrients in Human Milk. *Nutrients*.2017; 9:252.
6. Garcia Mantrana I, Collado MC. Obesity and overweight: Impact on maternal and milk microbiome and their role for infant health and nutrition. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60(8):1865-1875.
7. Rollins NC, Lutter CK, Bhandari N, Hajeerhoy N, Horton S, Martines JC, Piwoz EG, Richter LM, Victora CG. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387(10017):475-490.
8. World Health Organization (WHO). *Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services*. Geneva: WHO; 2017.
9. Alvarez AT, Cluet RI, Rossell PM, Valbuena E, Ugueto E, Acosta L. Macronutrientes en la leche madura de madres adolescentes y adultas. *ALAN* 2013; 63(1):46-52.
10. Costa AGV, Sabarense CM. Modulação e composição de ácidos graxos do leite materno. *Rev Nutr* 2010; 23(3):445-457.
11. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(3):544-551.
12. Massmann PF, França EL, Souza EG, Souza MS, Brune MFSS, Honorio-França AC. Maternal hypertension induces alterations in immunological factors of colostrum and human milk. *Front Life Sci* 2013; 7:155-163.
13. Dritsakou K, Liosis G, Valsami G, Polychronopoulos E, Skourliakou M. The impact of maternal and neonatal associated factors on human milk's macronutrients and energy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 2:1-7.
14. Fujimori M. *Relação do sobrepeso e obesidade materna sobre parâmetros imunológicos, bioquímicos e hormonais do sangue e colostro humano* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016.
15. Marín MC, Sanjurjo A, Rodrigo MA, Alaniz MJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in breast milk in La Plata, Argentina: relationship with maternal nutritional status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 73(5):355-360.
16. Mäkelä J, Linderborg K, Niinikoski H, Yang B, Lagström H. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *Eur J Nutr* 2013; 52(2):727-735.
17. Linderborg KM, Kalpio M, Mäkelä J, Niinikoski H, Kallio HP, Lagström H. Tandem mass spectrometric analysis of human milk triacylglycerols from normal weight and overweight mothers on different diets. *Food Chem* 2014; 146:583-590.
18. Panagos PG, Vishwanathan R, Penfield-Cyr A, Matthan NR, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Sen S. Breastmilk from obese mothers has pro-inflammatory properties and decreased neuroprotective factors. *J Perinatol* 2016; 36(4):284-290.
19. Storck Lindholm E, Strandvik B, Altman D, Möller A, Palme Kilander C. Different fatty acid pattern in breast milk of obese compared to normal-weight mothers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88(3):211-217.
20. Hahn W-H, Jeong T, Park S, Song S, Kang NM. Content fat and calorie of human milk is affected by interactions between maternal age and body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(10):1385-1388.
21. De Luca A, Hankard R, Alexandre-Gouabau M-C, Ferchaud-Roucher V, Darmaun D, Boquien C-Y. Higher concentrations of branched-chain amino acids in breast milk of obese mothers. *Nutrition* 2016; 31:1295-1298.
22. Correia LL, Silveira DMJ, Silva AC, Campos JS, Machado MMT, Rocha HAL, Cunha AJLA, Lindsay AC. Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. *Cien Saude Colet* 2011; 16(1):133-145.
23. Heerman WJ, Bian A, Shintani A, Barkin SL. Interaction between maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain shapes infant growth. *Acad Pediatr* 2014; 14(5):463-470.
24. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition, nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60:49-74.
25. García-Lara NR, Escuder-Vieco D, García-Algar O, De la Cruz J, Lora D, Pallás-Alonso C. Effect of Freezing Time on Macronutrients and Energy Content of Breastmilk. *Breastfeed Med* 2012; 7:295-301.
26. Argov-Argaman N, Mandel D, Lubetzky R, Kedem MH, Cohen BH, Berkovitz Z, Reifen R. Human Milk Fatty acids composition is affected by maternal age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(1):34-37.
27. Lubetzky R, Sever O, Mimouni FB, Mandel D. Human Milk Macronutrients Content: Effect of Advanced Maternal Age. *Breastfeed Med* 2015; 10(9):433-406.

28. McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, Clish CB, Mootha VK, Grinspoon SK, Fleischman A. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes* 2013; 8(1):52-61.
29. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde*. Brasília: MS; 2004.
30. Marshall NE, Murphy EJ, King JC, Haas KE, Lim JY, Wiedrick J, Thornburg KL, Purnell JQ. Comparison of multiple methods to measure maternal fat mass in late gestation. *Am J Clin Nutr* 2016; 103(4):1055-1063.
31. Nyuar KB, Min Y, Ghebremeskel K, Khalil AK, Elbashir MI, Cawford MA. Milk of northern Sudanese mothers whose traditional diet is high in carbohydrate contains low docosahexaenoic acid. *Acta Paediatr* 2010; 99:1824-1827.
32. Valentine CJ, Morrow G, Fernandez S, Gulati P, Bartholomew D, Long D, Welty SE, Morrow AL, Rogers LK. Docosahexaenoic Acid and Amino Acid Contents in Pasteurized Donor Milk are Low for Preterm Infants. *J Pediatrics* 2010; 157(6):906-910.

Article submitted 07/08/2018

Approved 11/02/2019

Final version submitted 13/02/2019

ARTIGO 5 – Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review.

Este subcapítulo apresenta a versão aceita (revisada por pares) do artigo “**Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review**”, de autoria de *Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral, Elissa Oliveira, Daniele Marano e Maria Elisabeth Lopes Moreira* publicado no **International Journal of Food Science and Nutrition**.



Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?

Yasmin Amaral, Daniele Marano, Andrea Abranches, Leila Silva, Sylvia Nehab, Ana Carolina Costa & Maria Elisabeth Moreira

To cite this article: Yasmin Amaral, Daniele Marano, Andrea Abranches, Leila Silva, Sylvia Nehab, Ana Carolina Costa & Maria Elisabeth Moreira (2021) Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?, International Journal of Food Sciences and Nutrition, 72:2, 219-225, DOI: [10.1080/09637486.2020.1780568](https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1780568)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1780568>



Published online: 07 Jul 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 120



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)










Citing articles: 1 View citing articles [↗](#)

STUDIES IN HUMANS



Do chronic noncommunicable diseases modify the macronutrient composition of human milk?

Yasmin Amaral , Daniele Marano , Andrea Abranches , Leila Silva , Sylvia Nehab , Ana Carolina Costa  and Maria Elisabeth Moreira 

Clinical Research Department, National Institute for Women's, Children's and Adolescent's Health Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ABSTRACT

This study aims to evaluate the impact of excess body weight, diabetes mellitus, and hypertension on the nutritional composition of human milk. This cohort study was conducted at a tertiary public health unit in the city of Rio de Janeiro from March 2016 to February 2018. The data were collected in two stages (96 hours and one month after delivery). The macronutrients (carbohydrate, protein, lipid) and total energy were determined using the MIRIS[®] equipment. The level of significance was 5%. Higher protein content was observed in the nutritional composition of colostrum in women with diabetes mellitus. A higher protein and energy content was observed in the milk of mothers with excessive body weight. The energy content was higher in the milk of mothers with excessive body weight. Increased protein content in the human milk of women with excessive body weight or diabetes.

ARTICLE HISTORY

Received 20 March 2020
Revised 1 June 2020
Accepted 7 June 2020

KEYWORDS

Human milk; Excessive body weight; Hypertension; Diabetes Mellitus; Pre-gestational nutritional status; Nutrients

Introduction

Human milk is a complex biological fluid with thousands of components relevant to the child's health, growth, development and immunity (Ballard and Morrow 2013; Jagiello and Azulay Chertok 2015). It is a personalised food for the baby that will be offered at a time when gene expression is being adjusted for life (Victora et al. 2016).

The lactation stage modifies the nutritional composition of human milk. The first fluid produced by mothers after childbirth is colostrum, secreted up to the 7th day after delivery, which is rich in proteins, immunological components and developmental factors (Ballard and Morrow 2013). Mature milk, secreted from the 21st day after delivery, is higher in fat, and its primary function is to cater to all the nutritional needs of the fast-growing infant (Vieira et al. 2009). Besides the lactation stage, several studies have shown the association of different factors that can modify the nutritional composition of human milk (Butte et al. 1987; Bauer and Gerss 2011; Bachour et al. 2012).

Pregestational overweight, Diabetes mellitus, and hypertension during pregnancy can cause severe maternal and foetal complications, including restricted intrauterine growth, preterm delivery, premature

placental abruption, macrosomia and asphyxia (Brazil Departamento de Atenção Básica 2012; Nast et al. 2013).

Besides the adverse effects cited, some studies have shown that these diseases may also lead to changes in the nutritional composition of human milk, including a lower concentration of lactose and/or fat in human milk of diabetic women, a higher total protein concentration in mothers with hypertension and a higher fat and energy content in the milk mothers with overweight or obesity (Fujimori et al. 2015; Dritsakou et al. 2017; Amaral et al. 2019; Peila et al. 2020). However, this association is still contradictory (Amaral et al. 2019; Peila et al. 2020). Therefore, this study aims to evaluate the possible impact that excess weight, diabetes mellitus and arterial hypertension during pregnancy on nutritional composition.

Materials and methods

This is a prospective cohort with postpartum women hospitalised in the rooming-in setting ward at a tertiary public health unit in the city of Rio de Janeiro from March 2016 to February 2018.

The eligibility criteria for participating in the study were: to deliver at a tertiary public health unit in the city of Rio de Janeiro and to have a gestational age \geq 37 weeks. The exclusion criteria were the positive diagnosis for HIV, exposure to Zika virus, congenital infection of the TORCH group (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes), malformations, genetic syndromes or newborns who were unable to breastfeed at the time of the research. The women were approached in the rooming-in setting ward in the first 96 hours of the baby's life and, after being accepted, were referred to the nutrition laboratory.

The women eligible for the study were divided into four groups, namely: (1) women with diabetes mellitus pregestational or gestational diagnosis; (2) women with hypertension pregestational or gestational diagnosis; (3) women with pregestational excess weight and (4) control group – women without diabetes mellitus, hypertension or pregestational excess weight diagnosis.

The pregestational/gestational diagnosis of diabetes mellitus and hypertension were observed in the prenatal care cards or the postpartum women's medical records and the pregestational excess weight was calculated through the cut-off points recommended by the Institute of Medicine (2009) based on body mass index (BMI) for overweight, using pregestational weight and height, as follows: Underweight (BMI <18.5 kg/m²), Eutrophic (BMI ≥ 18.5 to <25 kg/m²), Overweight (≥ 25 to <30 kg/m²) and Obese (≥ 30 kg/m²) (Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines 2009). For the excess weight category, women diagnosed with overweight and obesity were included. Mothers with multiple pathologies (diabetes mellitus and hypertension and excess weight/diabetes mellitus and hypertension or excess weight/hypertension and diabetes mellitus or excess weight/excess weight and hypertension or diabetes mellitus) were excluded from the analyses.

Human milk was collected with the Medela® brand electric pump by a previously trained researcher properly dressed in a lab coat, cap, mask and single-use gloves, always in the same period (10:00 a.m. to 2:00 p.m.) to avoid variability of the human milk's nutritional content throughout the day. Manual milking was performed in cases of annoyance or discomfort with the use of the pump. Milk samples (10 ml in a total corresponding to the total emptying of the breast of the nursing mother) were collected and stored in glass vials with a capacity of 90 ml and then frozen and stored at -20 °C. The storage time until the

moment of the analysis varied from 7 to 21 days, this time already validated by García-Lara et al. (2012). Concerning the analysis, the samples were thawed at 45 °C and homogenised using the MIRIS Sonicator (Miris AB, Uppsala, Sweden). The macronutrients (carbohydrate, protein, lipid) and total energy were determined by spectrophotometry with INFRARED ANALYSIS using the MIRIS® equipment (Miris AB, Uppsala, Sweden).

At the end of the collection, the postpartum women were scheduled for a new appointment one month after delivery, where all procedures described above were repeated. Trained and qualified interviewers collected data using a questionnaire structured specifically for this research pre-tested in a pilot study. The EpiData version 3.1 program was used to store data, and statistical analyses were performed in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 22.0.

The level of statistical significance was established for all analyses at 5%. The paired Student's *t*-test and Wilcoxon's test were used for variables with and without normal distribution, respectively, to verify any difference in the nutritional composition of macronutrients between colostrum and mature milk of the women participating in the study. When comparing the nutritional composition of macronutrients of colostrum and mature milk among overweight women, diabetes mellitus and hypertension, we used Student's *t*-test for independent samples, or the Mann-Whitney's test, when normality was not found. The normality assumption was verified by the Shapiro-Wilk's test.

The Human Research Ethics Committee of the IFF approved the study under opinion reference CAAE 50773615.5.1001.5269 and is following the ethical principles of non-maleficence, beneficence, justice, and autonomy.

Results

Of the 107 postpartum women of the sample of this study, most of them (42.6%) self-declared as being brown. The mean maternal age was 29 years, ranging from 15 to 43 years, and 51.7% of the mothers had two to three children. All the mothers performed prenatal care, averaging 11 visits. The mean gestational age at delivery was 39 weeks, and 72% of newborns were exclusively breastfed at the time of milk collection (Table 1).

Regarding behavioural habits, 10.3% of the mothers consumed alcohol, and 3.7% of them smoked during pregnancy. Regarding morbidities in the gestational

Table 1. Demographic characteristics of the participants ($N = 107$).

	<i>n</i> (%)
Schooling	
Primary School	18 (17.0)
Secondary School	66 (62.3)
Higher Education	22 (20.8)
Skin colour	
White	21 (34.4)
Brown	26 (42.6)
Black	13 (21.3)
Other	1 (1.6)
Alcohol use during pregnancy	
No	96 (89.7)
Yes	11 (10.3)
Tobacco use during pregnancy	
No	103 (96.3)
Yes	4 (3.7)
Drug use during pregnancy	
No	106 (99.1)
Yes	1 (0.9)
Pregestational nutritional status	
Underweight	5 (4.7)
Eutrophic	52 (48.6)
Overweight	34 (31.8)
Obesity	15 (14.0)
Gestational weight gain ^a	
Below recommended	24 (22.4)
Adequate	41 (38.3)
Above recommended	39 (36.4)
Diabetes mellitus	
No	87 (81.3)
Yes	20 (18.7)
Arterial Hypertension	
No	74 (69.2)
Yes	33 (30.8)
Parity	
Primiparous	21 (35.0)
2 a 3 children	31 (51.7)
4 or more children	8 (13.3)
Delivery type	
Vaginal	54 (50.5)
Cesarean section	52 (48.6)
Feeding during hospitalisation	
Exclusive breastfeeding	77 (72.0)
Breastfeeding + supplement (PBM) ^b	30 (28.0)
Feeding at one month life	
Exclusive breastfeeding	82 (80.4)
Breastfeeding + supplement (PBM) ^b	2 (1.9)
Breastfeeding + Starting formula	17 (16.7)
Starting formula	1 (1.0)
	Mean (SD)
Maternal Age (years)	29 (7.02)
Number of prenatal care visits	11 (9.14)
Gestational age (weeks)	39 (1.35)

^aInstitute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines (2009).

^bPasteurised breast milk.

period, 19% of the mothers had diabetes mellitus, and 31% hypertension. Regarding pregestational nutritional status, 46.2% of the mothers started gestation with overweight or obesity (Table 1).

As for lactation stages, mature milk contained significantly higher values of carbohydrate and fat than colostrum (Table 2). Increased protein content was observed in the nutritional composition of colostrum of women with diabetes mellitus. A higher protein

Table 2. Nutritional composition of macronutrients of colostrum and mature milk of puerperae, $N = 107$.

	Colostrum Median (Min–Max.)	Mature milk Median (Min–Max.)	<i>p</i> -value
Energy value (Kcal)	55.0 (39–116)	58.0 (37–117)	0.104 ^a
Fat g/100ml	1.9 (0.8–8.0)	2.8 (0.6–8.0)	<0.001 ^a
Protein g/100ml	2.1 (1.1–7.1)	1.1 (0.4–5.6)	<0.001 ^a
Carbohydrate g/100ml	6.1 (2.6–6.9)	6.9 (3.4–7.7)	<0.001 ^a

^aWilcoxon signed-rank test.

and energy content were noted in the colostrum of mothers with excessive body weight (Table 3). It is noteworthy that the data were evaluated for single pathology (group 1, 2 or 3) versus the control group (group 4).

Discussion

Breastfeeding is recommended exclusively as the sole source of nutrients in the first six months of life, and after that, requires food supplementation, maintaining breastfeeding for a further two years or more (World Health Organization & UNICEF 1989).

The nutritional composition of human milk can be modified by many factors, among which highlighted are the lactation stage (colostrum/transitional milk/mature milk) and maternal characteristics (excessive body weight, diabetes mellitus, and hypertension).

Comparing the composition of macronutrients and energetic value between colostrum and mature milk of the women that composed the sample of this study, we found that the protein content in colostrum was significantly higher than in mature milk. The content of carbohydrates and fats were higher in mature milk than in colostrum. These data are similar to several studies already described in the literature, as well as the nutritional value found in the colostrum and mature milk of the mothers in the control group (Bauer and Gerss 2011; Ballard and Morrow 2013).

Regarding the association between the presence of chronic diseases and the nutritional composition of human milk, the literature has controversially observed the possible influence of overweight, obesity, diabetes mellitus and arterial hypertension on the nutritional content of human milk (Amaral et al. 2020; Leghi et al. 2020; Peila et al. 2020).

Overweight has become a worldwide problem, affecting increasingly more people in both developing and developed countries. Therefore, this issue must be addressed in all stages of life, particularly in women in the reproductive period (Correia et al. 2011). According to data from the last Household Budget Survey (2008/2009), the prevalence of overweight reached 48% of adult women and 19.4% of

Table 3. Comparison of the nutritional composition of macronutrients of colostrum and mature milk among puerperae with arterial hypertension, diabetes mellitus or overweight, $N = 107$.

	SAH ^a			DM ^b			Overweight		
	No (control group)	Yes	<i>p</i> -value	No (control group)	Yes	<i>p</i> -value	No (control group)	Yes	<i>p</i> -value
Colostrum									
Energy value (Kcal)	53.5	55.5	0.303 ^c	53.5	55.5	0.454 ^c	53.5	61.0	0.008 ^c
Fat g/100ml	1.9	2.2	0.207 ^c	1.9	2.2	0.275 ^c	1.9	1.7	0.739 ^c
Protein g/100ml	2.0	2.0	0.554 ^c	2.0	4.4	0.039 ^c	2.0	2.6	0.038 ^c
Carbohydrate g/100ml	6.1	6.3	0.564 ^c	6.1	4.1	0.064 ^c	6.1	5.9	0.264 ^c
Mature milk									
Energy value (Kcal)	55.0	54.0	0.840 ^c	55.0	62.0	0.372 ^c	55.0	63.5	0.164 ^c
Fat g/100ml	2.5	2.2	0.658 ^c	2.5	2.8	0.678 ^c	2.5	3.3	0.147 ^c
Protein g/100ml	1.0	1.0	0.911 ^c	1.0	1.1	0.189 ^c	1.0	1.1	0.997 ^c
Carbohydrate g/100ml	6.8	6.8	0.636 ^c	6.8	7.1	0.218 ^c	6.8	7.0	0.801 ^c

^aSystemic arterial hypertension.^bDiabetes mellitus.^cMann–Whitney test.

adolescents. This increased prevalence of overweight is also observed in pregnant women (Marano et al. 2014).

In this study, when considering the impact of this morbidity on the nutritional composition of human milk, we found that women with pregestational excessive body weight had significantly higher energy and protein content in colostrum. A similar result was found in the cohort conducted by Dritsakou et al. (2017), where the authors observed higher levels of energy in the colostrum of overweight mothers. Similarly, Fujimori et al. (2015) also observed that overweight women had higher energy values in colostrum but did not identify differences in protein content between overweight and eutrophic women. In a sectional study with 80 postpartum women, Hahn et al. (2018) analysed the nutritional content of mature milk using the MIRIS® equipment and observed that the nutritional status modified the lipid and protein composition of human milk. According to the authors, overweight women in their thirties had a higher lipid concentration and lower protein concentration concerning eutrophic ones.

Higher energy content in human milk of women with excessive body weight can be partly explained by the reduced synthesis of lactose, high blood concentrations of triglycerides and increased oxidative stress (Emmett and Rogers 1997; Mandel et al. 2005). As for the increased protein content in the milk of women with excessive body weight, a possible explanation for this result is the interference of this disease in the lactogenesis. Nommsen-Rivers et al. (2012) showed that mothers had delayed lactogenesis. Lactogenesis is marked by phases I and II. Phase I is initiated at the 20th week of gestation and is characterised by increased lactose and α -lactalbumin. Phase II, on the other hand, occurs between 24 and 48 hours after childbirth and is marked by increased lactose. In

mothers with excessive body weight, delayed lactogenesis may be due to the low prolactin response that affects the amount of human milk protein (Lovelady 2005).

Unlike the studies mentioned so far, Bachour et al. (2012), Fujimori et al. (2015) and Young et al. (2017) did not find statistically significant differences in the concentration of lipids in the milk of overweight women. The longitudinal study conducted by Bachour et al. (2012) differed from the others regarding the method used to evaluate the composition of the human milk, where the total protein was determined by the Bradford method, and the total fat by gravimetry, using the modified Folch method. The study by Fujimori et al. (2015) was distinguished from the others regarding the type of lipid evaluated (triglycerides), the method used to evaluate the composition of human milk (enzymatic colorimetric) and milk type (colostrum). On the other hand, the cohort of Young et al. (2017) only analysed the fat concentration in transition and mature milk using the creamatocrit as a method of analysing human milk lipid.

The increase in fat and energy in human milk from overweight/obesity women is directly related to the increase in omega-6 polyunsaturated fatty acids, causing a high ratio of omega-6/omega-3 contributing to increase the prevalence of obesity through the production of pro-inflammatory metabolites that act to differentiate pre-adipocytes and to the genesis of obesity (Simopoulos 2016; García-Ravelo et al. 2018).

Diabetes mellitus is a pathological condition of the lactating mother that may pre-exist (type 2 diabetes or type 1 diabetes) or appear during the pregnancy (gestational diabetes mellitus). The prevalence of diabetes mellitus in pregnancy has been increasing in recent years (National Institute for Health and Care Excellence (Gran Bretaña) 2015). In Brazil, according to the National Health Survey (Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística 2014), the prevalence of this disease in women was 7%. According to the guideline published by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), approximately 87.5% of diabetes cases are of the gestational type (National Institute for Health and Care Excellence (Gran Bretaña) 2015)

Diabetes is associated with several short- and long-term complications for the mother and the newborns and it is known that this pathology can affect the composition of the human milk (Peila et al. 2020).

When the nutritional content of human milk from women with diabetes mellitus was observed, this study found significantly higher protein content and a decreasing trend of the carbohydrate content in colostrum, but without statistical significance. Neubauer et al. (1993) also observed lower carbohydrate and higher protein content in the colostrum of mothers with diabetes mellitus. Oliveira et al. (2008) analysed colostrum and also found lower carbohydrate concentration in the milk of diabetic women. As with overweight, the likely explanation for this result is that diabetes mellitus causes delayed lactogenesis. Oliveira et al. (2008) found an 18-hour delay in the diabetic group to complete the transition from phase I to phase II of lactogenesis, which hindered the establishment of breastfeeding. Late lactogenesis in women with diabetes may be related to the inefficient performance of insulin that is responsible for: (1) the uptake of nutrients to the mammary gland (Neville et al. 2002); (2) enhanced effects of prolactin (Duclos et al. 1989); (3) and the regulation of the expression of glucose transporters to the mammary gland (Zhao et al. 2004). The studies published by Butte et al. (1987) and Lammi-Keefe et al. (1995) found no significant difference in the human milk components between diabetic and normoglycemic mothers. Authors argue that this result may be partly explained because the selected diabetic women have controlled glycaemia.

Dritsakou et al. (2017) identified higher levels of fat in the milk of diabetic women. This may be partly explained by the abnormal lipid metabolism in diabetics, which is marked by an elevation of lipoprotein lipase and lipolysis. It is worth noting that 50% of diabetics were diagnosed with overweight. However, the authors did not control any possible confounding factors. The systematic review carried out by Peila et al. (2020) revealed, when examining the effect of diabetes mellitus in pregnancy on colostrum fatty acid composition, significantly higher concentrations of four essential omega-6 polyunsaturated fatty acids

(γ -linolenic, eicosatrienoic, arachidonic and docosatraenoic) in the colostrum of diabetic women, as compared to non-diabetic women (Peila et al. 2020).

Hypertension is a multifactorial clinical condition characterised by elevated blood pressure (Brazil Departamento de Ações Programáticas Estratégicas 2012). Chronic hypertension is one that is present before pregnancy or diagnosed before the 20th week of pregnancy. It is also considered chronic hypertension the one diagnosed for the first-time during pregnancy and which does not normalise in the postpartum period (Freire and Tedoldi 2009). Pregnancy-induced hypertension is that which occurs after the 20th gestational week. In Brazil, according to the National Health Survey, systemic arterial hypertension affects 5–10% of pregnancies (Brazil Departamento de Atenção Básica 2012).

Hypertension is often associated with metabolic, functional, or structural changes in target organs. Also, it is considered one of the diseases that causes more harmful effects to the maternal, foetal and neonatal body (Freire and Tedoldi 2009; Brazil Departamento de Atenção Básica 2012). However, the effects of this pathology on the nutritional composition of human milk is not yet well established (Amaral et al. 2019).

This study did not find a significant difference in the nutritional content of human milk of hypertensive mothers. However, the cohort conducted by (Massmann et al. 2013) observed that colostrum and mature milk from hypertensive mothers had higher protein levels. It should be pointed out that the divergence among the findings of this study vis-à-vis those as mentioned earlier can be partially explained by the heterogeneous method used to evaluate the composition of human milk. While both studies have analysed colostrum and mature milk, the study by Massmann et al. (2013) analysed with the Biuret colorimetric method only the total protein concentration, while this study analysed all the macronutrients and energy value in one in a validated device for analysis of human milk (MIRIS®), and was also thorough at the time of milk collection to reduce possible interferences in its nutritional composition.

In summary, this study showed an increased protein content in the human milk of women with excessive body weight or diabetes. The energy content was higher in the milk of mothers with excessive body weight. Therefore, the monitoring of women diagnosed with overweight, diabetes mellitus, and hypertension by the multidisciplinary team in the pre-conception and prenatal period is exceptionally

relevant to minimise the impact of these diseases on the nutritional content of human milk.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

No type of assistance has been received. We declare that we have had no financial, consulting, or personal relationships with other people or organisations that could influence (bias) the author's work. We also had no scientific writing assistance, grant support or statements of employment.

ORCID

Yasmin Amaral  <http://orcid.org/0000-0001-8159-0564>
 Daniele Marano  <http://orcid.org/0000-0001-6985-941X>
 Andrea Abranches  <http://orcid.org/0000-0002-9323-3297>
 Leila Silva  <http://orcid.org/0000-0001-6275-8392>
 Sylvia Nehab  <http://orcid.org/0000-0003-0194-6060>
 Ana Carolina Costa  <http://orcid.org/0000-0002-9456-3319>
 Maria Elisabeth Moreira  <http://orcid.org/0000-0002-2034-0294>

References

- Amaral YN, di V, do Rocha DM, Silva LML, da Soares FVM, Moreira M. 2019. Do maternal morbidities change the nutritional composition of human milk? A systematic review. *Cien Saude Colet*. 24(7):2491–2498.
- Amaral Y, Marano D, Oliveira E, Moreira ME. 2020. Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr*. 71(2):186–192.
- Bachour P, Yafawi R, Jaber F, Choueiri E, Abdel-Razzak Z. 2012. Effects of Smoking, mother's age, body mass index, and parity number on lipid, protein, and secretory immunoglobulin A concentrations of human milk. *Breastfeed Med*. 7(3):179–188.
- Ballard O, Morrow AL. 2013. Human Milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 60(1):49–74.
- Bauer J, Gerss J. 2011. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 30(2):215–220.
- Brazil Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 2012. *Gestação de alto risco: manual técnico*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brazil Departamento de Atenção Básica. 2012. *Atenção ao pré-natal de baixo risco*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Butte NF, Garza C, Burr R, Goldman AS, Kennedy K, Kitzmiller JL. 1987. Milk composition of insulin-dependent diabetic women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 6(6):936–941.
- Correia LL, Silveira D. M I d, Silva A. C e, Campos JS, Machado MMT, Rocha HAL, Cunha A. J L A d, Lindsay AC. 2011. Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 16(1):133–145.
- Dritsakou K, Liosis G, Valsami G, Polychronopoulos E, Skouroliakou M. 2017. The impact of maternal- and neonatal-associated factors on human milk's macronutrients and energy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 30(11):1302–1308.
- Duclos M, Houdebine L-M, Djiane J. 1989. Comparison of insulin-like growth factor 1 and insulin effects on prolactin-induced lactogenesis in the rabbit mammary gland in vitro. *Mol Cell Endocrinol*. 65(1–2):129–134.
- Emmett PM, Rogers IS. 1997. Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. *Early Hum Dev*. 49:S7–S28.
- Freire CMV, Tedoldi CL. 2009. 17. Hipertensão arterial na gestação. *Arq Bras Cardiol*. 93(6):159–165.
- Fujimori M, França EL, Fiorin V, Morais TC, Honorio-França AC, de Abreu LC. 2015. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 15(1):166.
- García-Lara NR, Escuder-Vieco D, García-Algar O, De la Cruz J, Lora D, Pallás-Alonso C. 2012. Effect of freezing time on macronutrients and energy content of breastmilk. *Breastfeed Med*. 7(4):295–301.
- García-Ravelo S, Díaz-Gómez NM, Martín MV, Dorta-Guerra R, Murray M, Escuder D, Rodríguez C. 2018. Fatty acid composition and eicosanoid levels (Ite4 and pge2) of human milk from normal weight and overweight mothers. *Breastfeed Med*. 13(10):702–710.
- Hahn W-H, Jeong T, Park S, Song S, Kang NM. 2018. Content fat and calorie of human milk is affected by interactions between maternal age and body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 31(10):1385–1388.
- Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. 2009. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines* [Internet]. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); [accessed 2020 Jun 1]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2014. *Pesquisa nacional de saúde, 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da Federação*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).
- Jagiello KP, Azulay Chertok IR. 2015. Women's experiences with early breastfeeding after gestational diabetes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 44(4):500–509.
- Lammi-Keefe CJ, Jonas CR, Ferris AM, Capacchione CM. 1995. Vitamin E in plasma and milk of lactating women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 20(3):305–309.
- Leghi GE, Netting MJ, Middleton PF, Wlodek ME, Geddes DT, Muhlhausler A. 2020. The impact of maternal obesity on human milk macronutrient composition: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 12(4):934.
- Lovelady CA. 2005. Is maternal obesity a cause of poor lactation performance. *Nutr Rev*. 63(10):352–355.
- Mandel D, Lubetzky R, Dollberg S, Barak S, Mimouni FB. 2005. Fat and energy contents of expressed human breast milk in prolonged lactation. *Pediatrics*. 116(3):e432–e435.

- Marano D, Gama SGN, da Domingues R, Souza Junior P. d. 2014. Prevalence and factors associated with nutritional deviations in women in the pre-pregnancy phase in two municipalities of the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 17(1):45–58.
- Massmann PF, França EL, Souza E. G d, Souza MS, Brune MFSS, Honorio-França AC. 2013. Maternal hypertension induces alterations in immunological factors of colostrum and human milk. *Front Life Sci.* 7(3–4):155–163.
- Nast M, Oliveira A. d, Rauber F, Vitolo MR. 2013. Ganho de peso excessivo na gestação é fator de risco para o excesso de peso em mulheres. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 35(12):536–540.
- National Institute for Health and Care Excellence (Gran Bretaña). 2015. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- Neubauer SH, Ferris AM, Chase CG, Fanelli J, Thompson CA, Lammi-Keefe CJ, Clark RM, Jensen RG, Bendel RB, Green KW. 1993. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 58(1):54–60.
- Neville MC, McFadden TB, Forsyth I. 2002. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 7(1):49–66.
- Nommsen-Rivers LA, Dolan LM, Huang B. 2012. Timing of stage II lactogenesis is predicted by antenatal metabolic health in a cohort of primiparas. *Breastfeed Med.* 7(1): 43–49.
- Oliveira AM. d M, Cunha CC, da Penha-Silva N, Abdallah VOS, Jorge PT. 2008. [Interference of the blood glucose control in the transition between phases I and II of lactogenesis in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 52(3):473–481.
- Peila C, Gazzolo D, Bertino E, Cresi F, Coscia A. 2020. Influence of diabetes during pregnancy on human milk composition. *Nutrients.* 12(1):185.
- Simopoulos AP. 2016. An Increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients.* 8(3):128.
- Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC. 2016. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 387(10017): 475–490.
- Vieira R, Dias R, Coelho S, Ribeiro R. 2009. Do aleitamento materno à alimentação complementar: atuação do profissional nutricionista. *Aleitamento Materno À Aliment Complement Atuação Prof Nutr.* 4(2):1–8.
- World Health Organization, UNICEF. 1989. Protecting, promoting, and supporting breast-feeding: the special role of maternity services. Geneva : Albany, N.Y: World Health Organization ; WHO Publications Center USA [distributor].
- Young BE, Patinkin Z, Palmer C, de la Houssaye B, Barbour LA, Hernandez T, Friedman JE, Krebs NF. 2017. Human milk insulin is related to maternal plasma insulin and BMI: but other components of human milk do not differ by BMI. *Eur J Clin Nutr.* 71(9):1094–1100.
- Zhao F-Q, Miller PJ, Wall EH, Zheng Y-C, Dong B, Neville MC, McFadden TB. 2004. Bovine glucose transporter GLUT8: cloning, expression, and developmental regulation in mammary gland. *Biochim Biophys Acta.* 1680(2): 103–113.

ARTIGO 6 – Are There Changes in the Fatty Acid Profile of Breast Milk with Supplementation of Omega-3 Sources? A Systematic Review.

Este subcapítulo apresenta a versão aceita (revisada por pares) do artigo “**Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: a systematic review**”, de autoria de *Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral, Daniele Marano, Leila Maria Lopes da Silva, Aline Carnevale Lia Dias Guimarães e Maria Elisabeth Lopes Moreira* publicado na **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**.

Are There Changes in the Fatty Acid Profile of Breast Milk with Supplementation of Omega-3 Sources? A Systematic Review

Existem mudanças no perfil de ácidos graxos no leite materno com a suplementação de fontes de ômega 3? Uma revisão sistemática

Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral¹ Daniele Marano¹ Leila Maria Lopes da Silva¹
Aline Carnevale Lia Dias Guimarães¹ Maria Elisabeth Lopes Moreira¹

¹Clinical Research Unit, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Rev Bras Ginecol Obstet 2017;39:128–141.

Address for correspondence Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral, MSc, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Unidade de Pesquisa Clínica, Av. Rui Barbosa, 716, Flamengo, 22250-020, Rio de Janeiro, RJ, Brasil (e-mail: yasminamaral@hotmail.com).

Abstract

Purpose To evaluate the effect of supplementation with omega-3 sources on the fatty acid composition of human milk.

Methods The review consisted of the search for articles published in PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (Virtual Health Library[VHL]) and Web of Science databases using the following keywords: *fatty acids*, *omega-3*, *human milk* and *supplementation*; for this purpose, we have used the program of research to integrate the services for the maintenance of autonomy (PRISMA) checklist. The following selection criteria were used: articles in English, Portuguese, Spanish or Italian, published between 2000 and 2015, and about studies performed in humans. We found 710 articles that met the established criteria; however, only 22 of them were selected to be part of this study.

Results All studies found a positive relationship between the consumption of omega-3 sources and their concentration in human milk. The differences in the findings are due to the distinct methods used, such as the specific time of the omega-3 supplementation, the type of omega-3 source offered, as well as the sample size.

Conclusion Although the studies were different in several methodological aspects, it was possible to observe the importance of omega-3 supplementation during gestation and/or the puerperium.

Keywords

- ▶ pregnant women
- ▶ breastfeeding
- ▶ human milk
- ▶ omega-3 fatty acids
- ▶ systematic review

Resumo

Objetivo Avaliar o efeito da suplementação com fontes de ômega 3 sobre a composição de ácidos graxos do leite humano.

received
February 11, 2016
accepted
December 20, 2016
published online
March 17, 2017

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1599094>.
ISSN 0100-7203.

Copyright © 2017 by Thieme-Revinter Publicações Ltda, Rio de Janeiro, Brazil

License terms



Métodos A revisão consistiu na busca de artigos publicados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde e *Web of Science* utilizando-se as palavras-chave: *ácidos graxos, ômega-3, leite materno e suplementação*; para isso, foi utilizado o checklist PRISMA. Foram utilizados os seguintes critérios para a seleção: artigos publicados em inglês, português, espanhol ou italiano, entre os anos de 2000 a 2015, sobre estudos realizados em humanos. A busca bibliográfica, segundo a estratégia estabelecida, resultou em 710 artigos. Entretanto, apenas 22 destes foram selecionados para compor a presente revisão.

Resultados Todos os estudos encontraram relação positiva entre o consumo de fontes de ômega 3 e sua concentração no leite humano. As diferenças nos achados se devem aos métodos empregados como, por exemplo, o momento da suplementação do ômega 3, o tipo de fonte de ômega 3 ofertado, e o tamanho amostral.

Conclusão Apesar de os estudos serem díspares em inúmeros aspectos metodológicos, observou-se a importância da suplementação do ômega 3 na gestação e/ou no puerpério.

Palavras-chave

- ▶ gestantes
- ▶ aleitamento materno
- ▶ leite humano
- ▶ ácidos graxos ômega-3
- ▶ revisão sistemática

Introduction

The importance of polyunsaturated fatty acids of the omega-3 (ω -3) series (docosahexaenoic acid [22:6 ω 3, DHA] and eicosapentaenoic acid [20:5 ω 3, EPA]) in the development of the fetal brain, as well as in the cognitive and visual acuity of the child, is widely recognized. These fatty acids are part of the composition of the cell membranes and the nervous system, especially DHA, which is preferentially transported by the placenta to the fetus and provides important components to the phospholipid membrane.^{1,2}

The amount of fatty acids in human milk (HM) depends on maternal stocks, dietary intake and synthesis thereof in the mammary glands.³ The concentration of DHA varies specifically, probably due to the woman's feeding habits, since its synthesis in the mammary gland is minimal.^{1,2,4} During gestation and lactation, this synthesis is limited by the fetus. For this reason, numerous studies have been conducted to evaluate the effects of the supplementation of this fatty acid on the composition of HM.^{4,5} Other facts to be taken into consideration are that the concentration of DHA in HM decreases as lactation progresses, and that supplementation during lactation raises DHA concentrations in breast milk.⁶

The study conducted by Bortolozo et al (2013)² aimed to evaluate the impact of omega-3 fatty acid supplementation between the third trimester of pregnancy and the third month after delivery, and its influence on the composition of HM. Although no statistical difference was found in the total lipid values between the studied groups, the milk of mothers supplemented with fish oil had higher concentrations of DHA and EPA, demonstrating that a higher consumption of omega-3 may influence its concentration in HM.² However, the results on the effects of omega-3 supplementation during gestation are still contradictory.⁴

Due to the controversies between the studies, as well as to the importance of the theme for the health of the newborn, this systematic review aims to evaluate the studies that verified the effects of omega-3 supplementation during pregnancy and/or the puerperium on the composition of

HM. The bibliographical survey of this theme aims to assist the maternal and infant populations, together with health professionals, to determine the importance of supplementation, offering subsidies for its practice.

Methods

A systematic review of the available literature consisted of a retrospective search of scientific articles that aimed to evaluate the composition of HM after supplementation with omega-3 fatty acids.

The following bibliographic databases have been used: PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (Virtual Health Library [VHL]) and Web of Science. The search for the articles was performed independently by two researchers, and it began in August and ended in October of 2015. The selected studies were published during the period comprised between 2000 and 2015. The following keywords were used in the search strategy: *fatty acids, omega-3, human milk and supplementation*.

The bibliographic search was performed according to the established strategy, and resulted in 710 articles. A total of 163 articles were found in the VHL database; however, after reading the abstracts, we have selected 11 thereof; 239 articles were found in the PubMed database; however, we have only selected 21 of these; and 308 articles were found in the Web of Science database, from which we have selected 2 articles. Thus, a total of 22 articles have been selected to compose the present study, reiterating that there were 12 articles replicated in the analyzed databases. The others were suppressed for the following reasons: discussion of different associations between omega-3 and HM, such as allergy, visual acuity and growth; literature reviews; studies replicated across different databases; studies published in other languages and/or that were not available in their entirety. We used a checklist with 27 items and a 4-step flowchart, advocated by PRISMA,⁷ which aims to help authors improve the reporting of systematic reviews.

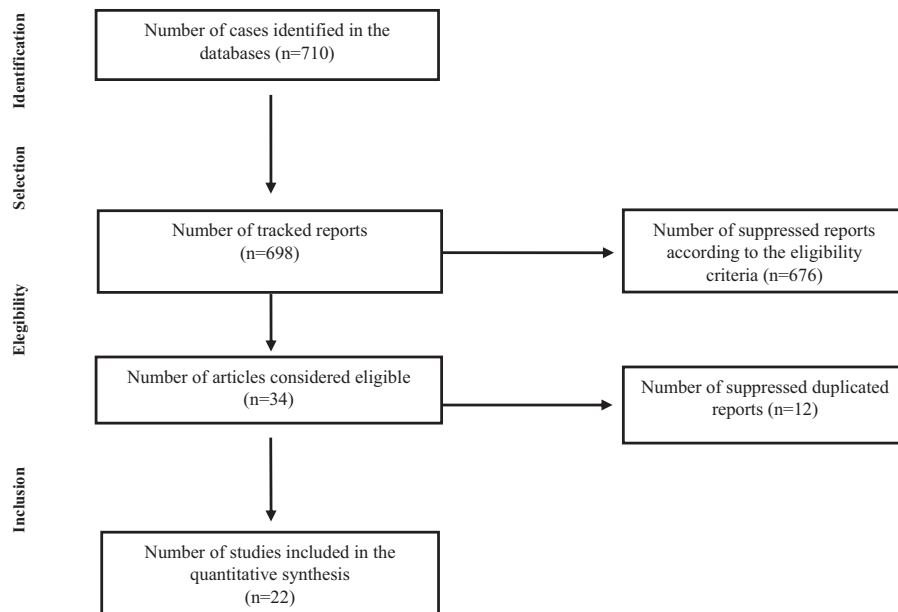


Fig. 1 Flowchart of the selection process for selected articles – PRISMA.

Therefore, a summary of each stage of the selection process of articles that composed this systematic review was arranged in the Flowchart (► **Fig. 1**).

The criteria used in the selection of articles for the review included language (Portuguese, English, Spanish and Italian) and year of publication (2000 to 2015).

The selected articles were compared in relation to the following parameters: year of publication, country of origin, sample size, average age of participants, type of design, rate of follow-up losses, period in which the woman and the milk have been evaluated, omega-3 supplementation period, type of supplement, amount offered, omega-3 evaluation methods, confounding factors controlled in the analysis, estimators used in the statistical analysis, and main results observed.

Results

Once the established strategy was put into practice, 22 articles were selected by bibliographic search to compose the present revision. Four were originated in the United States, one in Canada, one in Denmark, three in Brazil, three in Australia, three in Chile, one in Israel, one in Iceland, one in Mexico, two in Germany, and two in the Netherlands. Regarding the age groups, the majority of the articles (18) only reported the average age of the participants. Regarding language, two articles were written in Spanish, one in Portuguese and the remaining ones in English (► **Table 1**).

As for the design employed, intervention studies were used in most cases, and there was only one observational study. Information on follow-up losses were obtained from 21 studies. The losses ranged from 0 to 78%. The results among the studies, regarding the period of evaluation of the woman and the milk, were quite dissimilar. Regarding the period of supplementation, it was observed that 12 studies

evaluated supplementation in infants, 7 in pregnant women, and only 3 evaluated supplementation both in pregnancy and in the puerperium (► **Table 2**).

In regards to the type of supplement or food offered to the participants, 3 studies used dairy supplements, 16 provided DHA-rich oils (such as, tuna, single-celled algae, cod, flaxseed), 2 supplied fish (sardine and jure) and 1 study performed food education to increase the consumption of fish sources. As for the method to evaluate the amount of omega 3 in HM, it was observed that all the studies used chromatography. The DHA value ranged from 170 mg to 2,200 mg per day (► **Table 3**).

Among the 22 selected articles, 9 did not evaluate the consumption of omega-3 food sources. Among those who reported it, the majority (32%) used the food frequency questionnaire (FFQ). Regarding the estimators, it was observed that nine studies used the average, seven used the correlation index, five the median and only one study used the combination of correlation index with the average. Regarding the exclusion criteria, nine articles did not mention them in the methods (► **Table 4**).

Regarding supplementation, all studies found a positive relationship between the consumption of omega-3 sources and their concentration in HM, therefore, highlighting the importance of supplementation of these fatty acids during pregnancy and/or puerperium, which translates into positive results in both cognitive development and visual acuity.

Discussion

The omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids consumed through dietary triglycerides are digested in the small intestines and can then be absorbed, transported into the bloodstream and taken up between tissues throughout the body (including brain, retina and heart).⁸ Essential dietary

Table 1 Year of publication, origin, sample size, and age of the participants of the selected studies on the fatty acid profile of breast milk with the supplementation of omega-3 sources, 2000–2015

Authors	Pub year	Country	Sample (n)	Age (years)
Atalah et al ⁵	2009	Chile	352 pregnant women	Intervention group 26.7 and control group 25.0 (average)
Bergmann et al ³⁸	2008	Germany	144 pregnant women	30.7 (average)
Boris et al ²⁷	2004	Denmark	44 pregnant/ puerperal women	NI
Bortolozo et al ²	2013	Brazil	80 pregnant/ puerperal women	25.0 (average)
Dunstan et al ²⁰	2007	Australia	98 pregnant women	NI
Fidler et al ¹⁷	2000	Germany	10 puerperal women	30.6 (average)
Francois et al ³⁶	2003	United States	9 puerperal women	28.0 to 39.0
Gaete and Atalah ¹	2003	Chile	26 puerperal women	26.9 (average)
Gaete, Atalah and Araya ³¹	2002	Chile	28 puerperal women	Intervention group 25.6 and control group 26.4 (average)
van Goor et al ³⁹	2009	Netherlands	182 pregnant/ puerperal women	32.4 (average)
Hawkes et al ⁴⁰	2001	Australia	120 puerperal women	30.2 (average)
Imhoff-Kunsch et al ¹³	2011	Mexico	1,094 pregnant women	26.0 (average)
Jensen et al ¹⁸	2000	United States	26 puerperal women	29.2 (average)
Marc et al ³²	2011	Canada	32 puerperal women	Intervention group 27.2 and control group 26.9 (average)
Olafsdottir et al ⁴¹	2006	Iceland	77 puerperal women	31.0 (average)
Patin et al ³⁵	2006	Brazil	31 puerperal women	27.9 (average)
Ribeiro et al ³⁰	2012	Brazil	51 pregnant women	20.0 to 30.0
Sherry et al ⁴²	2015	United States	89 pregnant women	29.0 (average)
Smit et al ³⁷	2000	Israel	26 puerperal women	23.5 (average)
Smithers et al ⁴³	2010	Australia	121 puerperal women	30.0 (average)
Valentine et al ⁴⁴	2013	United States	21 puerperal women (donors)	31.0 (average)
Weseler et al ⁴⁵	2008	Netherlands	52 pregnant/ puerperal women	31.7 (average)

Abbreviation: NI, Not informed.

Table 2 Type of design, losses, period of evaluation and supplementation of sources of omega-3, 2000–2015

Authors	Design	Losses (%)	Period in which the women were evaluated	Period in which the milk was evaluated	Period of supplementation of omega-3 fatty acids
Atalah et al ⁵	Clinical trial	70.0	Three times during gestation and once in the second month after delivery	2nd month after childbirth	During pregnancy
Bergmann et al ³⁸	Randomized double blind clinical trial	45.8	21st and 37th weeks of gestation, at delivery, and 1 and 3 months after delivery	3rd month after childbirth	21st to 37th week, continuation was optional
Boris et al ²⁷	Randomized clinical trial	18.2	30th gestational week and the 1st month after delivery	4th, 16th and 30th days after childbirth	From the 30th gestational week until delivery (group 1) or until the 30th day after delivery
Bortolozo et al ²	Randomized controlled clinical trial	25.0	Last trimester of pregnancy until the 3rd month of lactation	30th, 60th, 90th days after childbirth	Last trimester of pregnancy (baseline) until the 3rd month of lactation
Dunstan et al ²⁰	Randomized double blind clinical trial	25.0	3 rd and 6th days, and 6th month after childbirth	3 rd and 6th days, and 6th month after childbirth	20th week of gestation until delivery
Fidler et al ¹⁷	Randomized clinical trial	0.0	From the 4th week until the 6th after delivery	In the 4th week after delivery (before starting supplementation), at the 6th week after delivery (after supplementation), and at 6, 12, 24, 36 and 48 hours after intake of the supplement	From 4 to 6 weeks after delivery (14 days)
Francois et al ³⁶	Clinical trial	22.0	10 weeks: 2 weeks of washout* at baseline (to stabilize the omega-6 and 3 intakes); 4 weeks of linseed oil supplementation and 4 weeks after supplementation	1 sample at baseline, 1 sample after washout* (2 weeks after the start of study), 4 samples at weekly intervals during 4 weeks of supplementation, and 4 samples at weekly intervals during the post-supplementation period (4 weeks).	4 weeks
Gaete and Atalah ¹	Cohort	7.69	From entry into the study until the 2nd week after food education	2 weeks after food education	Food education on the day of study entry
Gaete et al ³¹	Randomized clinical trial	17.2	From the study entry to the 15th day after intervention	15 days after intervention	15 days
van Goor et al ³⁹	Randomized double blind clinical trial	51.6	Registration day up to 12 weeks after delivery	2nd to 12th weeks after delivery	17th week of gestation until the 12th week after childbirth
Hawkes et al ⁴⁰	Randomized double blind clinical trial	31.7	3rd day after birth until the end of the 12th week after delivery	In the 4th week after delivery	12 weeks

Table 2 (Continued)

Authors	Design	Losses (%)	Period in which the women were evaluated	Period in which the milk was evaluated	Period of supplementation of omega-3 fatty acids
Imhoff-Kunsch et al ¹³	Randomized double blind clinical trial	11.0	Gestation (18th to 22nd weeks) until 1 month after delivery	1 month after birth	From the 18th to the 22nd gestational week until delivery
Jensen et al ¹⁸	Clinical trial	7.7	2nd to 8th weeks after delivery	At the 2nd, 5th and 8th weeks after delivery	6 weeks
Marc et al ³²	Clinical trial	25.0	1 postnatal week (between 3 and 7 days) before starting DHA supplementation and at follow-up at 15 days (3 weeks) and 49 days (7 weeks)	First postnatal week (between 3rd and 7th days) before starting supplementation and at follow-up on days 15 and 49	1 week after delivery until term (36 weeks) - > 8-12 weeks of supplementation
Olafsdottir et al ⁴¹	Randomized clinical trial	48.0	2nd and 4th months after delivery	2nd and 4th months after delivery	Registration day up to 4 months after delivery
Patin et al ³⁵	Clinical trial	NI	0, 15 and 30 days after delivery	0, 15 and 30 days after delivery	1st and 15th days after delivery
Ribeiro et al ³⁰	Randomized clinical trial	78.4	30th gestational week up to 15 days after delivery	15th day after delivery	15 days (from the 30th gestational week)
Sherry et al ⁴²	Clinical trial	7.9	From enrollment (4th to 6th weeks after delivery) up to 6 weeks after supplementation	Baseline and 6th week after supplementation	6 weeks
Smit et al ³⁷	Clinical trial	11.0	For one week	Baseline shortly after ingestion of the supplement. On day 1 and day 7 after the intake of the supplement	1 week
Smithers et al ⁴³	Randomized double blind clinical trial	19.0	During all hospitalization of the pre-term newborn	At intervals of 2 weeks during the hospitalization of the newborn	From study entry (delivery < 33 weeks) until the expected date of delivery
Valentine et al ⁴⁴	Randomized clinical trial	38.0	3 days before supplementation until 12 weeks post supplementation	0, 7th, 14th, 21st, 28th and 84th days after the supplementation	During all the time they donated milk to the milk bank (from 7-90 days)
Weseler et al ⁴⁵	Randomized double blind clinical trial	34.6	Pregnancy (36 weeks) up to the 11th week after delivery	3rd, 5th and 11th weeks after delivery	Gestation (36th week) up to 11th week postpartum

Abbreviation: NI, not informed.

Note: *Washout: time necessary for the concentration of a medicinal product to be negligible after cessation of therapy.

Table 3 Characteristics of the selected studies on the profile of fatty acids in breast milk with omega-3 sources supplementation, 2000–2015

Authors	Type of supplement/food used as source of omega-3	Amount offered	Placebo/control	Method used to evaluate omega-3 intake	Method to evaluate the amount of omega-3 present in HM
Atalah et al ⁵	Milk drink made from powdered milk and hydrolyzed cereals enriched with microencapsulated vitamins, minerals and omega-3 fatty acids	60 mg DHA + 14 mg EPA in 200 mL (2 kg/month)	Powdered milk	Food survey	Chromatography
Bergmann et al ³⁸	Supplement based on acidified and flavored milk	Group 1: Basic supplement plus 4.5 g FOS Group 2: Basic supplement with FOS + 200 mg of DHA	Basic supplement enriched with vitamins and minerals	NI	Chromatography
Boris et al ²⁷	Fish oil	900 mg DHA + 1300 mg EPA/day	Olive oil	NI	Chromatography
Bortolozzo et al ²	Fish oil	315 mg DHA + 80 mg EPA/day	Maize starch	24h reminder on alternate days of the week, including a weekend day	Chromatography
Dunstan et al ²⁰	Fish oil	2200 mg DHA + 1100 mg EPA / day	Olive oil	NI	Chromatography
Fidler et al ¹⁷	Oil rich in DHA (DHASCO) ¹	200 mg DHA / day	Mixture of soybean and corn oils	7-day food record	Chromatography
Francois et al ³⁶	Linseed oil	10.7 g ALA	NI	Food survey	Chromatography
Gaete and Atalah ¹	Food education	NI	NI	Food survey	Chromatography
Gaete et al ³¹	Canned fish(horse mackerel)	160 g fish 2 times a week	Regular food	Food survey	Chromatography
van Goor et al ³⁹	DHA + ARA capsules, DHA capsules	Group 1 = 220 mg DHA + 36 mg EPA + 220 mg ARA + 7 mg ALA + 46 LA Group 2 = 220 mg DHA, 34 mg EPA + 15 mg ARA + 32 mg ALA + 274 LA	Soybean oil	NI	Chromatography
Hawkes et al ⁴⁰	Tuna oil	Group 1 = 300 mg DHA + 70 mg EPA/day Group 2 = 600 mg DHA + 140 mg EPA/day	Sunflower seed oil	NI	Chromatography
Imhoff-Kunsch et al ¹³	Seaweed oil	400 mg DHA	Olive oil	Food survey	Chromatography

Table 3 (Continued)

Authors	Type of supplement/food used as source of omega-3	Amount offered	Placebo/control	Method used to evaluate omega-3 intake	Method to evaluate the amount of omega-3 present in HM
Jensen et al ¹⁸	Group 1: supplement made from algae with a high content of DHA Group 2: eggs with a high content of DHA Group 3: fish oil	Group 1: 230 mg DHA/day Group 2: 170 mg DHA/day Group 3: 260 mg DHA/day	Eggs	NI	Chromatography
Marc et al ³²	Oil rich in DHA (DHASCO)*	1200 mg DHA/day	No intervention	Food survey	Chromatography
Olafsdottir et al ⁴¹	Cod liver oil	1107 mg DHA + 783 mg EPA/day	No intervention	24h reminder + additional questions about fish consumption	Chromatography
Patin et al ³⁵	Fried sardines	4 kg of sardines (2 kg on day 0 and 2 kg on the 15th day)	The study had no control group	24h reminder	Chromatography
Authors	Type of supplement/food used as source of omega-3	Value offered	Placebo/control	Method used to evaluate omega-3 intake	Method to evaluate the amount of omega-3 present in HM
Ribeiro et al ³⁰	Fish oil	0.72 g ω3/day	Primrose oil	24h reminder	Chromatography
Sherry et al ⁴²	Oil rich in DHA	Group 1: 200 mg DHA/day Group 2: 400 mg DHA/day	NI	Food survey and 3-day food records	Chromatography
Smit et al ³⁷	Oil rich in ARA and DHA	Group 1: 300 mg ARA/day Group 2: 300 mg ARA + 110 mg EPA and 400 mg DHA/day	No intervention	NI	Chromatography
Smithers et al ⁴³	Tuna oil	900 mg DHA + 195 mg EPA + 54 mg ARA / day	Soybean oil	NI	Chromatography
Valentine et al ⁴⁴	Seaweed oil	1000 mg DHA	Soybean oil	3-day food records	Chromatography
Weseler et al ⁴⁵	Milk drink made from powdered milk enriched with LCPUFAs	Group 1: 200 mg ARA/day Group 2: 400 mg ARA/day Group 3: 320 mg DHA + 80 mg EPA	Powdered milk	NI	Chromatography

Abbreviation: ALA, α – linolenic acid; ARA, arachidonic acid; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; FOS, fructooligosaccharide; HM, human milk; LA, linoleic acid; LCPUFAs, long chain polyunsaturated fatty acids; NI, Not informed.

*DHASCO is an oil derived from a single-celled alga, mainly containing DHA, myristic, palmitic and oleic acids.

fatty acids in the form of linoleic acids (LAs) and α – linolenic acids (ALAs) are activated in the forms known as ketoacyl-CoA, and then used for the conversion of long chain polyunsaturated fatty acids and other polyunsaturated products, such as those derived from the series of desaturation and elongation reactions that are particularly active in the liver and, to a lesser extent, in other tissues.⁸

Linoleic and ALA fatty acids need to be ingested through food, since the human body does not have enzymes to synthesize them. Some vegetables synthesize them and are, therefore, an abundant source of these fatty acids, as well as the products derived from these vegetables. Omega-3 fatty acids (DHA and EPA) can be synthesized by the human body to a certain level, albeit a very limited one. The consumption of omega-3 sources

through diet can be done by ingesting fish or fish oils, and foods enriched or fortified with these important fatty acids.⁹

Although ALA in humans is converted to EPA and DHA, the exact percentage of this conversion is unknown, but it is estimated to be low (5% EPA and 0.5% DHA).^{10,11} Due to their enzymatic immaturity, children and especially neonates cannot convert all the DHA required for their development from ALA.¹² Therefore, feeding in the gestational period is of great importance as it determines the type of fatty acid that will accumulate in the fetal tissue. The essential fatty acids are transferred through the placenta, and in the third gestational trimester are deposited in the brain and retina of the fetus. It should be noted that the fetus withdraws a total of 50 to 75mg of polyunsaturated fatty acids from the mother, most of them being DHA.¹³⁻¹⁶

Numerous studies have been conducted to evaluate the effects of the supplementation of omega-3 and its metabolites in pregnancy and puerperium on the composition of HM. This is due to the synthesis of DHA probably occurring minimally in the mammary gland^{6,17,18} as well as due to the role that this polyunsaturated fatty acid plays on visual acuity, cognition and in the formation of the nervous tissue of the newborn.¹⁹

Although supplementation appears to be the most reliable medium for increasing omega-3 levels in HM, there are numerous differences among the studies evaluated in relation to the following parameters: sample size, study design, timing of omega-3 supplementation (gestation and/or lactation), type of supplementation (fish oil, in natura fish consumption), and amount and type of omega-3 offered (EPA and/or DHA).

Regarding the diversity of the countries where the studies selected for this systematic review were performed, it is worth noting that the consumption of omega-3 rich foods in Western countries is well below that of other countries.²⁰ In the United States, the intake of omega-3 and its metabolites (DHA and EPA) was estimated at 1.6 and 0.1–0.2 g/day respectively, and the dietary ratio between omega-6 and omega-3 was $\approx 9.8:1$.²¹ A study with Canadian pregnant women showed that the average daily intake of omega-3 and DHA was 1.45 and 0.082 g/day respectively.²² Populations living in coastal countries, such as Japan and Norway, where fish are widely consumed, have a higher dietary intake of omega-3 (>1 g/day), and consequently, high concentrations of DHA in their breast milk.^{20,23,24} Although there is no official dietary recommendation for EPA and DHA in the US, several expert groups suggest a DHA intake of at least 200 mg/day, which may reach 1,000 mg DHA/day for pregnant and lactating women, and 1.4–2.7 g of omega-3, and suggest the omega-6/omega-3 ratio of $\approx 2-5:1$.^{21,25}

Corroborating the above recommendations, the consensus published by Koletzko et al²⁶ states that an average intake of at least 200 mg of DHA per day is advisable; it also states that consumption of up to 1 g of DHA or 2 to 7 g of omega-3 per day is safe. This amount can be achieved by consuming one to two servings of fish per week, including fatty fish such as herring, mackerel and salmon. However, it is known that the consumption of fish can contribute significantly to the exposure to

contaminants such as methylmercury, which is particularly toxic to the developing brain and possibly harmful to infant growth. To decrease the amounts of methylmercury in the body, one should reduce the intake of contaminated foods during the pregestational and gestational periods. The fish with the highest levels of methylmercury are predatory fish such as marlin, pike, swordfish and shark. However, after an extensive literature review, the consensus points out that the beneficial effects of regular consumption of fish sources of DHA during pregnancy appear to overcome the potential drawbacks of the increased intake of contaminants.

Regarding the period of supplementation, the selected studies presented different time periods (pregnant and/or nursing) when omega-3 supplementation was performed and measured, which may partially justify the differences in the results we found. On this issue, in their randomized clinical trial, Boris et al²⁷ evaluated two hypotheses, namely: 1) whether omega-3 supplementation during pregnancy increased omega-3 levels at the beginning of breastfeeding; and 2) whether the continuation of supplementation after delivery was necessary to sustain the long-term increase in omega-3 levels. There was a marked drop in omega-3 levels in the group that stopped supplementation during the puerperium. Such a decrease in the concentration of DHA in breast milk as lactation progresses is corroborated by numerous studies.^{4,28,29} On the other hand, the group that received fish oil during gestation and lactation showed levels of omega-3 three times higher, and double the levels of DHA.²⁷ It is worth mentioning that polyunsaturated fatty acids are deposited in the brain during the last gestational trimester, and that this process continues after delivery. Furthermore, the neurological development continues during the first years of life.²⁷ The results found by Ribeiro et al³⁰ also demonstrated that supplementation with fish oil limited to pregnancy was not as effective as supplementation during pregnancy and lactation. Therefore, supplementation during pregnancy and lactation is recommended by numerous studies.^{20,30,31}

Important issues to take into account in these studies are the type of omega-3 source and the quantity that was supplied. It was observed that most of the selected studies used fish oil to increase the consumption of omega-3; however, some studies have used the supply of fresh food, fortified drinks and food education techniques. The use of fish oil has benefits, but it can lead to low compliance due to its adverse effects, such as fish flavor eructation, digestive discomfort and night sweats.^{5,32} The randomized double blind clinical trial conducted by Dunstan et al²⁰ aimed to evaluate the effects of fish oil supplementation during pregnancy on the composition of HM and on the development of the infant in the first year of life. The concentration of fatty acids in the milk was analyzed on the third day, sixth week and sixth month after delivery. It was observed that women who received fish oil had a higher concentration of EPA and DHA in the milk on the third day and the sixth week after delivery.

Regarding the consumption of fish, the study by Henderson et al³³ demonstrated that ingesting 100–120 g of sardines 2 to 3 times a week resulted in increased levels of fatty acids without the need for fish oil. Harris et al³⁴ disagreed

Table 4 Controlled confounding factors, eligibility and exclusion criteria and main results found between supplementation of omega-3 sources on the fatty acid composition of human milk, 2000–2015

Authors	Estimator	Confounding factors controlled in the analysis	eligibility criteria	Exclusion criteria	Results
Atalah et al ⁵	Median	Age, schooling, parity, initial weight, height, GA at baseline	GA < 14 weeks, age ≥ 18 years, primiparous, absence of chronic pathologies	NI	50% increase in omega-3 concentration in total fatty acids in HM, a non-statistically significant value ($p = 0.06$), probably due to the small sample size and insufficient adhesion level
Bergmann et al ³⁸	Average	Age, pregestational BMI, gestational weight gain, gestational age, parity type, parity, marital status, nationality, work, education, female gender, Apgar ≤ 7 in 10 minutes, umbilical cord pH ≤ 7.2, weight, length and head circumference	Pregnant, caucasian, healthy women, aged > 18 years and intending to breastfeed for at least 3 months	Severe illness, age < 18 years, non-Caucasian, increased risk of preterm or multiple pregnancy, allergy to cow milk protein, lactose intolerance, diabetes, smoking, alcohol consumption, participation in another study, consumption of other supplements, prematurity malformations, hospitalization > 1 week	The percentage of DHA in the breast milk was twice as high in the DHA-FOS group (0.50%) ($p < 0.001$), and the ratio of ARA to DHA in the DHA-FOS group compared with the other two groups was significantly reduced from 2.1 ± 0.76 to 1.0 ± 0.43 ($p < 0.001$). The Authors concluded that 200mg/day of DHA from mid-pregnancy to lactation appears to be adequate to improve the state of DHA in mothers and infants
Boris et al ²⁷	Average	NI	NI	NI	Comparing the two intervention groups, it was observed that women who received fish oil during gestation and lactation had increased levels of omega-3 compared with those who received until gestation only
Bortolozzo et al ²	Average	Age, schooling and income	Healthy, pregnant women aged 18–38 years, in the last trimester of pregnancy, non-smokers, no high-risk pregnancies, and adequate dietary patterns	NI	The milk of the mothers of the intervention group presented high levels of DHA and EPA at the 30th and 60th days, demonstrating that higher consumption of omega-3 could influence their concentration in HM, and there was no change between omega-3 and omega-6
Dunstan et al ²⁰	Correlation coefficient (R^2)	Parity, pre-gestational BMI, age and maternal allergy (allergic rhinitis or asthma)	Pregnant women between the 16th to the 20th gestational weeks and who had delivered after the 36th gestational week, with presence of allergic rhinitis, asthma or positive test in the Prick test	Pregnant smokers, with health problems and with fish consumption above two meals per week	In the intervention group, colostrum presented a high proportion of DHA and EPA when compared with the control group ($p < 0.001$). During the three moments, the drop was higher in the intervention group when compared with the control group ($p < 0.001$). However, the amount of DHA and EPA remained higher in the intervention group at 6 weeks postpartum when compared with the control group ($p < 0.001$). At 6 months, no differences were found between groups
Fidler et al ¹⁷	Correlation coefficient (R^2)	Maternal age, height, weight (day 0), weight (day 14), BMI (day 14), milk secretion (mL/day), TL in HM (g/100 mL)	Healthy lactating mother, with omnivorous diet, with single, full-term, healthy newborns	NI	At baseline, there was no difference in fatty acid composition between the intervention and the placebo group. After two weeks of supplementation with 200mg of DHA/day, the milk from the intervention group contained a significantly higher percentage of DHA relative to milk from the placebo group ($p = 0.003$), a content almost 1.8 times higher of DHA. There was no significant difference in the content of any other fatty acids at any time point after supplementation.

(Continues)

Table 4 (Continued)

Authors	Estimator	Confounding factors controlled in the analysis	eligibility criteria	Exclusion criteria	Results
Francois et al ³⁶	Average	NI	Healthy women aged 28–39 years	NI	The omega-3 content in HM increased significantly over time, from 1.0% of total lipids (TL) at baseline to 6.8% of TL after one week of linseed oil supplementation. The omega-3 content remained high at 2 and 4 weeks. After 4 weeks of supplementation, the omega-3 concentration reached a peak of 7.7% of TL, and then returned to baseline ($\approx 1.9\%$ of TL) at 1 week after supplementation
Gaete and Atalah ¹	Median	Weight, height and BMI	GA > 37 weeks and exclusive breastfeeding	Women with diabetes, altered lipid metabolism and alcohol and drug dependence	After food education, the consumption of fish increased three times in relation to the initial consumption. The increased intake of DHA did not significantly modify the DHA content of the milk. However, in mothers with an intake of DHA > 200 mg/day there was a positive correlation between intake and milk content ($r = 0.71, p < 0.05$)
Gaete et al ³¹	Median	Weight, height, BMI, parity, age of the newborn	GA > 37 weeks and exclusive breastfeeding	Women with diabetes, altered lipid metabolism and alcohol and drug dependence	After supplementation, an increase in the amount of EPA and DHA in HM was observed. DHA consumption in the intervention group increased significantly from 64 mg to 335.9 mg daily
van Coor et al ³⁹	Median	Maternal age, pregestational BMI, weight, gestational weight gain, GA at birth, birth weight and parity	Women with low risk, first or second pregnancy, and with single gestation	Vegetarian/vegan women and/or with diabetes mellitus	Compared with placebo, supplementation of ARA + DHA or DHA alone significantly increased the concentration of DHA in milk in both the second (59% and 43%, respectively) and in the 12th (56% and 52%, respectively) week after delivery
Hawkes et al ⁴⁰	Average	Maternal age, fish consumption, smoking, alcoholic beverages and side effects	Healthy women, age ≥ 18 years, single full-term infants, and breast-feeding for ≥ 12 weeks	Inflammatory diseases, use of anti-inflammatory drugs or fish oil supplements	The concentration of DHA in HM increased linearly in response to the diet with DHA. The authors concluded that the consumption of ≤ 600 mg/day of DHA and 140 mg/day of EPA for 4 weeks increased the concentrations of omega-3 and its metabolites in relevant tissues but did not cause changes in the concentrations of cytokines in human milk
Imhoff-Kunsch et al ¹³	Correlation coefficient (R^2)	Age, GA, parity, BMI, schooling, GA at birth, prematurity and birth weight of the newborn	Women of gestational age between 18–22 weeks, who planned to breast-feed for at least 3 months, aged 18–35 years	High risk pregnancy, lipid absorption or metabolism disorder, regular intake of fish oil or supplements rich in DHA, and frequent use of certain medications	The concentration of DHA in breast milk in the intervention group was higher than for the placebo group ($p < 0.01$)
Jensen et al ¹⁸	Correlation coefficient (R^2)	Age, parity, weight, height, GA, birth weight of the newborn	Pregnant women with the intention to exclusively breastfeed	Maternal age at birth < 19 or > 35 years, diabetes, egg allergy, gestational age < 37 weeks, and birth weight < 2,500 g or > 4,200 g	DHA supplementation increased plasma DHA concentrations in lactating women and in breast milk, resulting in a higher plasma concentration of DHA in children. A positive correlation was found between the DHA, EPA and ARA contents in maternal plasma and breast milk ($r^2 = 66.2\%, p < 0.001$)
Marc et al ³²	Average	Age, BMI, parity, schooling, work, marital status, use of vitamins, race and income	Childbirth with GA ≤ 29 weeks and intending to breastfeed	Age < 18 years or > 40 years, > 3 fish servings/week, use of omega-3 supplements, fish allergy, coagulation disorder, drug or alcohol use	The dietary DHA supplement provided during lactation increased the concentration of DHA in breast milk in mothers of preterm infants (GA ≤ 29 weeks) and in the plasma of these infants

Table 4 (Continued)

Authors	Estimator	Confounding factors controlled in the analysis	eligibility criteria	Exclusion criteria	Results
Olafsdottir et al ⁴¹	Correlation coefficient (R ²)	Food intake, smoking, alcohol, drug use and schooling	Irish or having lived in the country for at least 15 years, single birth and breastfeeding	NI	EPA and DHA were significantly different between the groups, being 1.3–2.3 times higher in the milk of the intervention group when compared with the control group, without any negative effect on another fatty acids
Patin et al ³⁵	Correlation coefficient (R ²)	Age, BMI, Parity, gestational weight gain, weight and length of the newborn at birth	Exclusive breastfeeding, no smoking, no allergy/intolerance to sardines, birth weight ≥2500 g, GA between 37 and 42 weeks	NI	Consumption of 300 g of sardines per week increased DHA levels in HM
Ribeiro et al ³⁰	Average correlation coefficient (R ²)	NI	Age between 20–30 years, 30th week of gestation, no use of medication, no intolerance/allergy to fish, no use of dietary supplements with omega-3 and omega-6, and with intention to breastfeed exclusively	NI	The data confirmed that the omega-3 content in HM, DHA in particular, is influenced by the consumption of omega-3 by the pregnant woman. A positive correlation was found between omega-3 content in the phospholipids of erythrocytes of pregnant women and the content of these fatty acids in breast milk
Sherry et al ⁴²	Average	Age, BMI and skin color	Age ≥ 18 years, with full term infants, 4–6 weeks postpartum and who planned to breastfeed for ≥ 6 weeks	NI	Lactating women consumed ~ 25% of the recommended amount of DHA/day. The data found demonstrated that supplementation significantly increased DHA in HM, as well as decreased the ratio of omega-6/omega-3
Smit et al ³⁷	Average	Maternal age, number of children and duration of lactation	Infants between the third and tenth months of breastfeeding	NI	The administration of 300 mg ARA + 110 mg EPA + 400 mg DHA increased the LCPUFAs content in HM, with no significant result
Smithers et al ⁴⁵	Average	Age, smoking, schooling, human milk production, breastfeeding at the end of the intervention, single gestation, gestational age at birth, gender and birth weight of the newborn	GA < 33 weeks	Coagulation disorders, congenital or chromosomal anomalies, and multiple births in which not all live births were eligible	Mothers in the intervention group had 3-fold higher levels of DHA in HM compared with women in the placebo group but also had slightly lower linoleic acid content
Valentine et al ⁴⁴	Median	Age and stage of lactation	Donor to the human milk bank	Women who did not have enough milk to donate	The DHA content of the milk increased in the group supplemented with DHA capsules (<i>p</i> < 0.05)
Wesler et al ⁴⁵	Correlation coefficient (R ²)	Age, pregestational BMI, blood pressure, number of gestations, total fatty acids in milk and erythrocyte	GA (34–35 weeks), intention to breastfeed, pregestational BMI (18–27 kg/m ²), consumption of fish < 2x per week, without use of omega-3 supplements, alcohol, cigarette, drugs or supplements	GA < 37 or > 43 weeks, allergy/intolerance to supplements and vegetarian components	It was observed that the concentrations of DHA in HM increased significantly after 2 weeks of supplement intake (320 mg DHA + 80 mg EPA)

Abbreviations: BMI, body mass index; ARA, arachidonic acid; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; GA, gestational age; HM, human milk; LCPUFAs, long chain polyunsaturated fatty acids; NI, not informed; TL, total lipids.

with this, and have observed that in order to increase 0.5 to 1 g of DHA in breast milk, it is necessary to consume 350–750 g of 1% fat or 75–150 g of 10% fish fat. In the study by Patin et al,³⁵ it was observed that the levels of DHA in HM increased with the ingestion of 300 g of sardines per week, with 5% fat, without the need to use fish oil supplementation. This study recommended the consumption of fish two to three times per week during gestation.

Gaete and Atalah¹ conducted a prospective study with 26 pregnant women, which consisted of an educational feeding strategy to recommend individual consumption of different preparations based on marine foods. A guide with information on the importance of maternal lactation to the newborn, and on the importance of fish consumption by the mother to increase DHA levels was also distributed. The strategy of food education is considered an important intervention to raise awareness about the need for fish consumption during the gestational and puerperal period.

The study by Atalah et al⁵ aimed to evaluate the effects of the introduction of omega-3 fortified milk beverages (DHA and EPA) during gestation on the composition of HM and red blood cells. One-hundred and seventy-five women from the intervention group and 177 from the control group were evaluated in the clinical trial. The pregnant women were evaluated at three moments of the pregnancy and once after delivery to evaluate the consumption near the date of the interview. The evaluation of milk composition was performed in only 16 women, and a 50% increase in omega-3 in breast milk was observed. However, there was no statistical difference between the evaluated groups in relation to the amount of EPA and DHA, probably due to the small sample size.

Regarding the type of omega-3 offered, seven studies offered DHA and EPA, seven offered DHA only, and three offered DHA, arachidonic acid (ARA) and EPA. It was observed that the amount of DHA was always higher than that of EPA, probably because of its important role on the nervous system, cognition and vision. It is worth noting that there is no consensus regarding the optimal levels of DHA consumption at different stages of life. However, most technical groups recommend around 200 to 500 mg/day in the adult population, and, during gestation, it is recommended to consume fish between two to three times per week.⁵

There are numerous factors that contribute to the variability of EPA and DHA content in breast milk, such as lactation stage, gestational age, and maternal nutritional status. What is verified is that certain selected studies^{20,27,30,36} did not control the analyses for important confounding factors, such as food consumption. Therefore, estimates of association may be compromised by the fact that certain studies did not quantify follow-up losses, but also because they did not control important confounding factors.

All selected articles showed the importance of supplementation of omega-3 in different forms (capsules, dairy drinks, strategy for feeding education, consumption of fish) on the nutritional composition of HM in the gestational and/or puerperal periods. However, four studies^{1,5,27,37} did not reach statistical significance. This can be partially explained

by the sample size, which can reduce the strength of the study to elucidate possible associations, possible adhesion reduction in relation to the intake of supplements and the food education practices employed, as well as the follow-up losses, which may cause a decrease in the validity of the results.

Conclusion

Although the studies were disparate in several methodological aspects, the importance of omega-3 supplementation in pregnancy and/or the puerperium, especially DHA, as well as the safety of its supplementation were observed with the data from the studies that composed this systematic review. However, it is of great importance that further studies be conducted to establish the adequate amount of omega-3s and their metabolites during gestation and lactation that will bring benefit to newborns.

References

- 1 Gaete GM, Atalah SE. Niveles de LC-PUFA n-3 en la leche materna después de incentivar el consumo de alimentos marinos. *Rev Chil Pediatr* 2003;74(02):158–165
- 2 Bortolozzo EAFQ, Sauer E, Santos MS, et al. Supplementation with the omega-3 docosahexaenoic acid: influence on the lipid composition and fatty acid profile of HM. *Rev Nutr* 2013;26(01):27–36
- 3 Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(01):49–74
- 4 Nishimura RY, Barbieiri P, Castro GS, Jordão AA Jr, Perdoná GdS, Sartorelli DS. Dietary polyunsaturated fatty acid intake during late pregnancy affects fatty acid composition of mature breast milk. *Nutrition* 2014;30(06):685–689
- 5 Atalah SE, Araya BM, Rosselot PG, et al. Consumption of a DHA-enriched milk drink by pregnant and lactating women, on the fatty acid composition of red blood cells, breast milk, and in the newborn. *Arch Latinoam Nutr* 2009;59(03):271–277
- 6 Innis SM. Human milk: maternal dietary lipids and infant development. *Proc Nutr Soc* 2007;66(03):397–404
- 7 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *LoS Med* 2009;6(07):e1000097
- 8 Williams CM, Burdge G. Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. *Proc Nutr Soc* 2006;65(01):42–50
- 9 Holub BJ. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *CMAJ* 2002;166(05):608–615
- 10 Burdge GC. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75(03):161–168
- 11 Kus MM, Mancini-Filho J. Ácidos graxos: eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA). São Paulo: ILSI Brasil; 2010
- 12 Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(Suppl 2):S41–S44
- 13 Imhoff-Kunsch B, Stein AD, Martorell R, Parra-Cabrera S, Romieu J, Ramakrishnan U. Prenatal docosahexaenoic acid supplementation and infant morbidity: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;128(03):e505–e512
- 14 Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013;97(04):808–815
- 15 Rogers LK, Valentine CJ, Keim SA. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacol Res* 2013;70(01):13–19

- 16 Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr* 2012;3(01):1-7
- 17 Fidler N, Sauerwald T, Pohl A, Demmelmair H, Koletzko B. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. *J Lipid Res* 2000;41(09):1376-1383
- 18 Jensen CL, Maude M, Anderson RE, Heird WC. Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1, Suppl):292S-299S
- 19 Makrides M. Outcomes for mothers and their babies: do n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and seafoods make a difference? *J Am Diet Assoc* 2008;108(10):1622-1626
- 20 Dunstan JA, Mitoulas LR, Dixon G, et al. The effects of fish oil supplementation in pregnancy on breast milk fatty acid composition over the course of lactation: a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2007;62(06):689-694
- 21 Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1, Suppl):179S-188S
- 22 Denomme J, Stark KD, Holub BJ. Directly quantitated dietary (n-3) fatty acid intakes of pregnant Canadian women are lower than current dietary recommendations. *J Nutr* 2005;135(02):206-211
- 23 Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WE. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6, Suppl):1483S-1493S
- 24 Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007;85(06):1457-1464
- 25 Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al; World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36(01):5-14
- 26 Koletzko B, Cetin I, Brenna JT; Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007;98(05):873-877
- 27 Boris J, Jensen B, Salvig JD, Secher NJ, Olsen SF. A randomized controlled trial of the effect of fish oil supplementation in late pregnancy and early lactation on the n-3 fatty acid content in human breast milk. *Lipids* 2004;39(12):1191-1196
- 28 Makrides M, Gibson RA. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1, Suppl):307S-311S
- 29 Bonham MP, Duffy EM, Wallace JM, et al. Habitual fish consumption does not prevent a decrease in LCPUFA status in pregnant women (the Seychelles Child Development Nutrition Study). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008;78(06):343-350
- 30 Ribeiro P, Carvalho FD, Abreu AdeA, Sant'anna MdeT, Lima RJ, Carvalho PdeO. Effect of fish oil supplementation in pregnancy on the fatty acid composition of erythrocyte phospholipids and breast milk lipids. *Int J Food Sci Nutr* 2012;63(01):36-40
- 31 Gaete MG, Atalah ES, Araya JA. Efecto de la suplementación de la dieta de la madre durante la lactancia con ácidos grasos omega 3 en la composición de los lípidos de la leche. *Rev Chil Pediatr* 2002;73(03):239-247
- 32 Marc I, Plourde M, Lucas M, et al. Early docosahexaenoic acid supplementation of mothers during lactation leads to high plasma concentrations in very preterm infants. *J Nutr* 2011;141(02):231-236
- 33 Henderson RA, Jensen RG, Lammi-Keefe CJ, Ferris AM, Dardick KR. Effect of fish oil on the fatty acid composition of human milk and maternal and infant erythrocytes. *Lipids* 1992;27(11):863-869
- 34 Harris WS, Connor WE, Lindsey S. Will dietary omega-3 fatty acids change the composition of human milk? *Am J Clin Nutr* 1984;40(04):780-785
- 35 Patin RV, Vitolo MR, Valverde MA, Carvalho PO, Pastore GM, Lopez FA. The influence of sardine consumption on the omega-3 fatty acid content of mature human milk. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(01):63-69
- 36 Francois CA, Connor SL, Bolewicz LC, Connor WE. Supplementing lactating women with flaxseed oil does not increase docosahexaenoic acid in their milk. *Am J Clin Nutr* 2003;77(01):226-233
- 37 Smit EN, Koopmann M, Boersma ER, Muskiet FA. Effect of supplementation of arachidonic acid (AA) or a combination of AA plus docosahexaenoic acid on breastmilk fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;62(06):335-340
- 38 Bergmann RL, Haschke-Becher E, Klassen-Wigger P, et al. Supplementation with 200 mg/day docosahexaenoic acid from mid-pregnancy through lactation improves the docosahexaenoic acid status of mothers with a habitually low fish intake and of their infants. *Ann Nutr Metab* 2008;52(02):157-166
- 39 van Goor SA, Dijk-Brouwer DA, Hadders-Algra M, et al. Human milk arachidonic acid and docosahexaenoic acid contents increase following supplementation during pregnancy and lactation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;80(01):65-69
- 40 Hawkes JS, Bryan DL, Neumann MA, Makrides M, Gibson RA. Transforming growth factor beta in human milk does not change in response to modest intakes of docosahexaenoic acid. *Lipids* 2001;36(10):1179-1181
- 41 Olafsdottir AS, Thorsdottir I, Wagner KH, Elmadfa I. Polyunsaturated fatty acids in the diet and breast milk of lactating icelandic women with traditional fish and cod liver oil consumption. *Ann Nutr Metab* 2006;50(03):270-276
- 42 Sherry CL, Oliver JS, Marriage BJ. Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid concentrations and alters infant omega 6:3 fatty acid ratio. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2015;95:63-69
- 43 Smithers LG, Makrides M, Gibson RA. Human milk fatty acids from lactating mothers of preterm infants: a study revealing wide intra- and inter-individual variation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010;83(01):9-13
- 44 Valentine CJ, Morrow G, Pennell M, et al. Randomized controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in midwestern U. S. human milk donors. *Breastfeed Med* 2013;8(01):86-91
- 45 Weseler AR, Dirix CE, Bruins MJ, Hornstra G. Dietary arachidonic acid dose-dependently increases the arachidonic acid concentration in human milk. *J Nutr* 2008;138(11):2190-2197

ARTIGO 7 – Excesso de peso pré-gestacional e conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano: proposta de um modelo teórico de causalidade

Este subcapítulo apresenta a versão do artigo “**Excesso de peso pré-gestacional e conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano: proposta de um modelo teórico de causalidade**”, de autoria de *Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral, Mariza Miranda Theme Filha e Maria Elisabeth Lopes Moreira*.

EXCESSO DE PESO PRÉ-GESTACIONAL E CONTEÚDO DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS NO LEITE HUMANO: PROPOSTA DE UM MODELO TEÓRICO DE CAUSALIDADE

RESUMO

Introdução: Inúmeros estudos têm se detido na avaliação da associação entre o excesso de peso pré-gestacional e conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano. Entretanto, essa tarefa não é tão simples diante da complexidade de fatores de risco potencialmente confundidores. Diante disso, a utilização de ferramentas gráficas permite identificar possíveis vieses e estabelecer estratégias analíticas apropriadas para ajuste do modelo. **Objetivo:** Propor um modelo teórico de causalidade utilizando o Gráfico Acíclico Direcionado entre o excesso de peso pré-gestacional e conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano. **Métodos:** Foi realizada ampla revisão da literatura para identificar as variáveis que apresentaram relações causais com a exposição e/ou desfecho. Para a construção do Gráfico Acíclico Direcionado foi utilizado o programa DAGitty, desenvolvido para criar, editar e analisar modelos causais. O processo de escolha das variáveis para ajuste seguiu o algoritmo gráfico que compreende seis critérios para a seleção de um conjunto mínimo de variáveis potencialmente confundidoras. **Resultados:** A partir do levantamento bibliográfico realizado para construção do modelo causal do presente Gráfico Acíclico Direcionado, foram encontradas as variáveis preditoras tanto da exposição quanto do desfecho e, após ajuste, foi identificado um conjunto mínimo de variáveis (condições socioeconômicas intervalo interpartal, idade materna, padrão de consumo alimentar) para serem ajustadas a fim de se estimar efeito total do excesso de peso pré-gestacional na razão de ômega-6 para ômega-3 no leite humano. **Conclusão:** Os diagramas causais são uma maneira de utilizar dados observacionais para inferência causal e que, embora seja elaborado de uma maneira natural e simples, ele detém conceitos epidemiológicos rigorosos. Os achados do presente diagrama causal são de suma importância para outros estudos que queiram avaliar a associação entre excesso de peso pré-gestacional e o conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano. **Palavras-chave:** Excesso de peso; leite humano; ômega 3; ômega 6; Causalidade; Gráficos Acíclicos Dirigidos; Fatores de Confusão

Excesso de peso pré-gestacional e conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano: proposta de um modelo teórico de causalidade

Introdução

O estado nutricional materno pré-gestacional e o ganho de peso durante a gestação têm sido foco de diversos estudos, não apenas pela crescente prevalência do excesso de peso, mas, sobretudo, devido ao seu papel determinante sobre os desfechos gestacionais (Campos et al., 2019). O excesso de peso materno é capaz de desencadear consequências negativas tanto para o feto (hemorragias, macrossomia, asfixia) como para a mulher (diabetes *mellitus* gestacional, síndromes hipertensivas gestacionais, maior retenção de peso pós-parto) (Campos et al., 2019).

Além dos efeitos negativos mencionados, estudos apontam que o excesso de peso é considerado um determinante da composição nutricional do leite humano, aumentando o seu conteúdo lipídico e alterando o perfil dos ácidos graxos poli-insaturados e o equilíbrio entre o ômega 3 e 6 (Collado et al., 2012; Andreas et al., 2016; Oliveira et al., 2020; Larsen & Bode, 2021).

Entretanto, inúmeros autores destacaram limitações nos métodos desses estudos devido à complexidade de fatores confundidores ou mediadores, potencialmente envolvidos nesta associação que dificultam o estabelecimento da causalidade entre essas variáveis (Amaral et al., 2020).

Para diminuir essa limitação, é sugerida a utilização dos Gráficos Acíclicos Dirigidos (Directed Acyclic Graph - DAG) que são modelos teóricos que fornecem uma estrutura flexível para explorar os determinantes multidimensionais e os complexos mecanismos causais que suportam as relações entre as variáveis (Pearl et al., 2016). Essa ferramenta tem sido utilizada para sintetizar visualmente essas relações hipotéticas

(Cortes et al., 2016) e para identificar as variáveis que precisam ser controladas para obter uma estimativa de efeito não viesada (Greenland et al., 1999).

Diante do exposto, o objetivo deste artigo é elaborar um modelo teórico de causalidade entre o excesso de peso pré-gestacional e a razão de ômega-6 para ômega-3 no leite humano.

Métodos

O DAG consiste em três elementos principais: nós ou vértices que representam as variáveis; arestas ou setas que representam as relações entre as variáveis e ainda, a ausência de setas que denota um forte pressuposto de que não há efeito causal direto (Elwert, 2013; Pearl, 2009). Variáveis antecessoras são ditas pais e seus descendentes, denominadas filhas. Entre essas variáveis existem caminhos diretos - seta apontando do primeiro para o segundo vértice e, caminhos indiretos - aqueles que são interceptados por variáveis ditas mediadoras (Cortes et al., 2016).

Existem três estruturas possíveis (cadeia, garfo e garfo invertido) representando, respectivamente, três fontes de associação, causalção, confundimento e colisão. Uma variável em um caminho onde duas pontas de seta se encontram (garfo invertido) é chamada de colisor e, nenhuma intervenção deverá ser feita (as variáveis não devem ser consideradas na análise). Por outro lado, quando estamos diante de uma estrutura de garfo (confundimento) será necessário condicionar para a causa comum (Greenland et al., 1999).

Os caminhos em um DAG podem ser pela porta da frente ou pela porta de trás. Caminhos pela porta da frente são aqueles em que as setas partem da exposição para o desfecho, enquanto caminhos pela porta de trás é definido como um caminho da exposição até o resultado que começa com uma seta apontando para a exposição (Ogburn,

2014). Caminhos pela porta da frente podem ser causais ou não e caminhos pela porta de trás são sempre caminhos não causais que podem transmitir associações espúrias (Elwert, 2013).

Um caminho entre duas variáveis é dito bloqueado se todos os caminhos pela porta de trás estiverem fechados. Por outro lado, um caminho entre duas variáveis é dito desbloqueado quando há entre elas pelo menos um caminho aberto pela porta de trás, o que leva a uma associação estatística espúria, não causal. Isto pode ser provocado por uma causa comum ou por uma intervenção do pesquisador, ao ajustar desnecessariamente por um colisor ou por um descendente do colisor e abrir um caminho pela porta dos trás, antes fechado (Elwert, 2013).

O processo de escolha das variáveis para ajuste seguiu o algoritmo gráfico (Pearl, 2000) e compreendeu seis critérios até a seleção de um conjunto mínimo de variáveis potencialmente confundidoras (Shrier, 2008).

Os critérios são descritos da seguinte maneira: (1) as covariáveis escolhidas para reduzir o viés não devem ser descendentes da exposição; (2) exclusão de todas as variáveis: (a) não-ancestrais da exposição, (b) não-ancestrais do desfecho e (c) não-ancestrais das covariáveis que foram selecionadas para o modelo para reduzir o viés; (3) exclusão de todas as linhas que partem da exposição; (4) conexão, através de linhas pontilhadas, de dois pais que compartilham um filho (variável) comum; (5) retirada de todas as pontas de setas; (6) exclusão de todas as linhas entre as covariáveis no modelo (variáveis selecionadas) e quaisquer outras covariáveis.

Para a construção do presente DAG foi realizado um amplo levantamento bibliográfico que resultou uma revisão sistemática em 2020 (Amaral et al., 2020), a fim de estabelecer relação causal entre o excesso de peso pré-gestacional (exposição) e a razão de ômega3 para ômega 6 no leite humano (desfecho) e suas possíveis covariáveis.

O diagrama causal foi elaborado no programa DAGitty (de domínio público, disponível na página www.dagitty.net) desenvolvido para criar, editar e analisar modelos causais (Textor et al., 2011; Silva, 2019). O programa DAGitty segue regras estritas do DAG para identificar o ajuste mínimo suficiente para o DAG fornecido. Primeiro, todas as covariáveis causadas diretamente pela exposição são detectadas. Depois disso, ciclos fechados são detectados no gráfico. Se um ciclo fechado for encontrado, o programa irá parar (tal gráfico viola uma suposição necessária de diagramas causais). Se o gráfico for acíclico, o algoritmo de *backtracking* identifica todos os caminhos da porta de trás e, em seguida, identifica os que estão bloqueados e desbloqueados. O conjunto de ajuste para variáveis potencialmente confundidoras são derivados de forma que todos os caminhos da porta de trás sejam bloqueados. O conjunto de ajuste suficiente com o menor número de covariáveis é chamado de conjunto mínimo de variáveis potencialmente confundidoras (Pearl, 2000).

Resultados

A partir do levantamento bibliográfico realizado para construção do modelo causal do presente DAG, foram encontradas as seguintes variáveis como preditoras tanto da exposição quanto do desfecho: (1) **sociodemográficas** (raça, escolaridade, renda) (Sobal et al., 2003; Tremblay et al., 2005; Segre et al., 2007; Gigante et al., 2009; Correia et al., 2011; Gaillard et al., 2013; Marano et al., 2014; Garcia et al., 2017; Nayak et al., 2017); (2) **obstétricas** (idade, paridade) (Teichmann et al., 2006; Kilari et al., 2010; Gaillard et al., 2013; Argov-Argaman et al., 2016; Fares et al., 2018) e (3) **nutricionais** (padrão de consumo alimentar) (Laryea et al., 1995; Panagos et al., 2016; Amaral et al., 2017) (**Tabela 2**).

Tabela 1. Variáveis preditoras da exposição (excesso de peso pré gestacional) e do desfecho (razão de ômega 6 para ômega 3 no leite humano), 2021

Fatores que impactam na exposição		Fatores que impactam no desfecho	
Padrão de Consumo alimentar	↑ <i>Consumo de Ultraprocessados</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Estado nutricional materno	↑ <i>IMC</i> ↑ <i>w6</i>
Idade da gestante	<i>Idade > 30 anos</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Idade da gestante	↑ <i>idade</i> ↑ <i>w6</i>
Escolaridade	↑ <i>escolaridade</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Escolaridade	↑ <i>escolaridade</i> ↑ <i>w3</i>
Renda	<i>Classes C, D e E</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Renda	↑ <i>renda</i> ↑ <i>w3</i>
Paridade	<i>Ter mais de dois filhos e/ou menor intervalo intrapartos</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Paridade	↑ <i>número de filhos</i> ↓ <i>w3</i>
Atividade física	↓ <i>Atividade física</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Idade gestacional no nascimento	<i>O leite materno em mães de bebês nascidos prematuros</i> ↑ <i>w3</i>
Menarca	<i>Menarca <12 anos</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Mães com asma atual ou prévia/ alergias asmáticas ou inalante	<i>Mães com asma atual ou prévia/ alergias asmáticas ou inalante</i> ↓ <i>w3</i>
Situação marital	<i>Mulher em união estável</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Regionalidade	<i>Regiões costeiras</i> ↑ <i>w3</i>
Uso de contraceptivos	<i>Uso de contraceptivos</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Padrão de Consumo alimentar / Suplementação	↑ <i>Consumo de fontes de</i> <i>w3</i> ↑ <i>w3</i>
Cor ou raça	<i>Cor ou raça preta</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Estoque maternos (sangue)	↑ <i>estoque</i> ↑ <i>w3</i>
Genética	<i>Determinados fatores genéticos impactam no</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Estatura materna	<i>Estatura materna - aumento de 1% de</i> <i>w3</i> <i>por 1 cm</i>
Ganho de peso > recomendado em outras gestações	<i>Ganho de peso > recomendado em outras gestações impactam no</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>	Período de lactação	<i>Leite maduro</i> ↑ <i>w3</i>
		Classificação ALEX	<i>O leite materno em mães de bebês nascidos</i> <i>PIG</i> ↑ <i>w3</i>

w3 – ômega 3

w6 – ômega 6

PIG – Pequeno para a idade gestacional

IMC – Índice de massa corporal

Tabela 2. Variáveis preditoras tanto da exposição (excesso de peso pré gestacional) quanto do desfecho (razão de ômega 6 para ômega 3 no leite humano), 2021

Fatores que impactam na exposição e no desfecho

Idade da gestante	↑ <i>idade</i> ↑ <i>w6</i> <i>Idade > 30 anos</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>
Escolaridade	↑ <i>Escolaridade</i> ↑ <i>w3</i> ↑ <i>Escolaridade</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>
Renda	↑ <i>Renda</i> ↑ <i>w3</i> <i>Classes C, D e E</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>
Paridade	↑ <i>número de filhos</i> ↓ <i>w3</i> <i>Ter mais de dois filhos e/ou menor intervalo intrapartos</i> ↑ <i>Excesso de peso</i>
Padrão de consumo alimentar	↑ <i>Ultraprocessados</i> ↑ <i>Excesso de peso</i> ↑ <i>Consumo de fontes de w3</i> ↑ <i>w3</i>

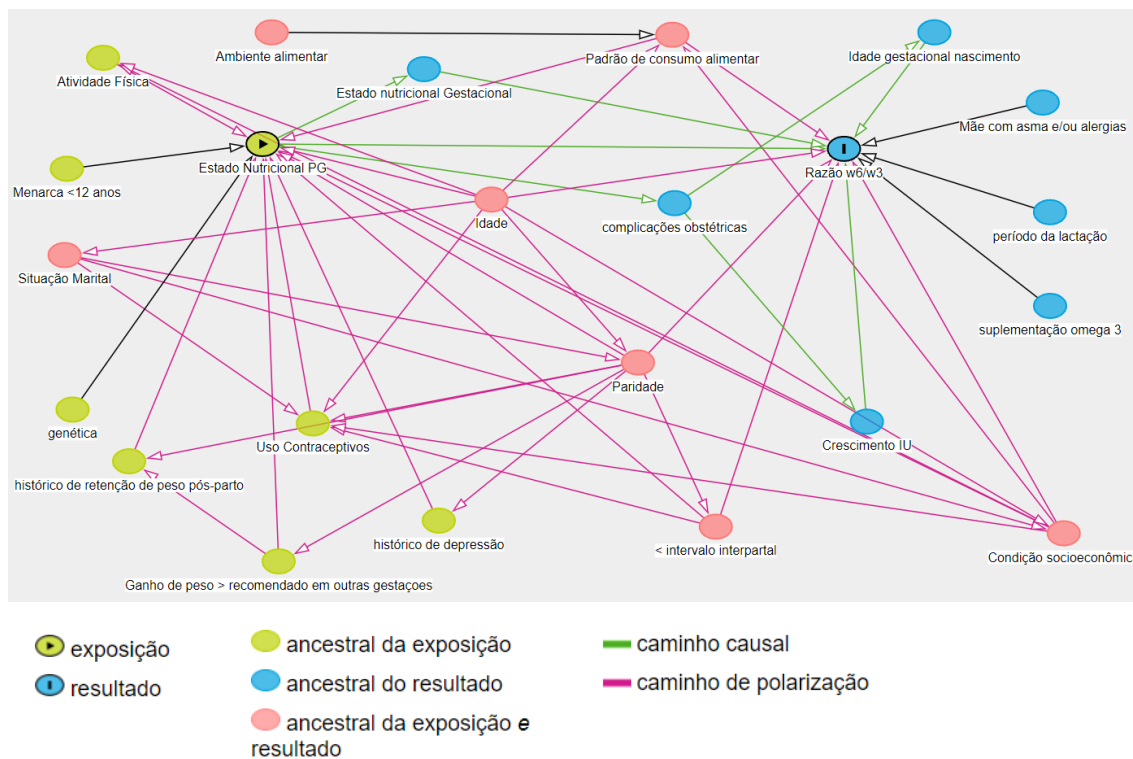
w3 – ômega 3

w6 – ômega 6

No diagrama causal (figura 1), é possível verificar a relação entre o excesso de peso pré-gestacional e a razão de ômega 6 para ômega-3 no leite humano. Foram encontradas 21 covariáveis e quatro caminhos causais. E, após ajuste, foi identificado um conjunto de potenciais confundidores a ser utilizado no ajuste da relação causal entre a exposição e o desfecho (reduzido intervalo interpartal, condição socioeconômica, idade, padrão de consumo alimentar e paridade).

Figura 1. Diagrama causal entre excesso de peso pré-gestacional e razão ômega 6 e 3

6 e 3



Nota: Estado nutricional pré-gestacional = variável de exposição; razão ômega6/ômega 3 = variável desfecho; nó verde = ancestral da exposição; nó azul = ancestral do resultado; nó vermelho = ancestral da exposição e do resultado (variáveis confundidoras).

Código gráfico acíclico direcionado (DAG) (**apêndice 1**).

Discussão

Os diagramas causais têm tido uso crescente como uma técnica unificada para lidar com uma série de questões na pesquisa epidemiológica (Glymour et al., 2008). Esses modelos gráficos proporcionaram novas formalizações para alguns conceitos epidemiológicos importantes, como a noção de confundimento (Greenland et al., 2008), viés de seleção (Hernán et al., 2004; Hernán & Cole, 2009), permitindo que os pesquisadores utilizem critérios gráficos relativamente simples e sistemáticos para identificar um conjunto de variáveis confundidoras que precisa ser (Greenland et al., 1999). Embora possa ser um exercício desafiador, permanece o fato de que a compreensão da estrutura causal é o passo essencial quando se quer saber se a inclusão de uma covariável pode reduzir ou aumentar o viés na estimativa do efeito (Cortes et al., 2016).

A utilização dos critérios propostos por Pearl (2000) permite explicitar a teoria do DAG ao selecionar um conjunto de variáveis que bloqueia todos os caminhos pela porta de trás e mantém desbloqueados todos os caminhos causais que ligam a exposição ao desfecho. Conforme dito anteriormente, DAG são utilizados para descrever três possíveis fontes de associação estatística entre duas variáveis: causa e efeito, confundimento e viés de seleção. Há confundimento quando a associação entre exposição e doença inclui um componente não-causal atribuível a uma variável comum não controlada. Há viés de seleção quando a associação entre exposição e doença inclui um componente não-causal determinado pelos níveis de um efeito comum de exposição e doença. Em ambos os casos, o exposto e o não exposto no estudo não são comparáveis ou permutáveis, que é a fonte última do viés. Assim, os critérios estatísticos são insuficientes para caracterizar o viés de confusão ou seleção (Hernán et al., 2002). O uso apenas de recursos estatísticos pode conduzir a erros, uma vez que diferentes tipos de variáveis, como aquelas mediadoras ou colisoras, podem se comportar como variáveis confundidoras, que pela definição tradicional, deve estar associada tanto à exposição quanto ao desfecho e, não ser um passo intermediário na investigação de interesse (Cortes et al., 2016).

O DAG proposto neste estudo conduziu às variáveis: condições socioeconômicas (raça, escolaridade, renda), o intervalo interpartal, a idade materna e o padrão de consumo alimentar como variáveis necessárias que compuseram o conjunto mínimo de ajuste para estimar o efeito total do excesso de peso pré-gestacional sobre a razão de ômega-6 para ômega-3 no leite humano. As condições socioeconômicas como a raça negra, baixa escolaridade e renda, o reduzido intervalo interpartal, a idade materna maior ou igual a

35 anos, o padrão de consumo alimentar rico em alimentos ultraprocessados e a paridade (número de filhos maior ou igual a 3) podem ser fatores de risco para alterar diretamente a razão de ômega-6 para ômega-3 no leite humano e, portanto, confundir a investigação de interesse.

Caso optássemos por métodos de análise multivariada, como Mantel Haenszel, regressão logística e/ou regressão de Cox, para avaliar a relação causal entre excesso de peso pré-gestacional e a razão de ômega-6 para ômega-3, diversos fatores de confusão tais como: ganho de peso gestacional, idade gestacional no nascimento, regionalidade, estoques maternos (sangue), estatura materna, período de lactação e classificação ALEX seriam controlados, podendo subestimar ou superestimar a relação entre exposição e desfecho. Por exemplo, o ganho de peso acima do recomendado (IOM, 2009) é uma variável intermediária (mediadora) na relação causal entre excesso de peso pré-gestacional e a razão de ômega-6 para ômega-3 no leite humano. Caso fosse realizado o condicionamento ou ajuste por esta variável, os resultados seriam enviesados dado que parte do efeito causal total da relação de interesse.

Portanto, o presente DAG verificou as variáveis que de fato precisam ser controladas para obter uma estimativa de efeito não viesada.

Os resultados encontrados neste modelo causal enfatizam que esse conjunto mínimo exerce um importante impacto na relação causal entre a exposição e o desfecho. Todavia, é importante destacar que o DAG não é capaz de avaliar a qualidade das informações coletadas, podendo persistir limitações das medidas utilizadas para ajustar diferenças (Cortes et al., 2016).

Considerações Finais

Por deter conceitos epidemiológicos rigorosos, os diagramas causais são uma maneira de utilizar dados observacionais para inferência causal de forma mais segura.

O DAG proposto no presente estudo resultou nas variáveis condições socioeconômicas (raça, escolaridade, renda), intervalo interpartal, idade materna e padrão de consumo alimentar como o conjunto mínimo de ajuste para estimar o efeito total do excesso de peso pré-gestacional sobre a razão de ômega-6 para ômega-3 no leite humano.

Vale destacar que, os achados do presente diagrama causal são de suma importância para que outros estudos possam utilizá-lo para avaliar a associação entre excesso de peso pré-gestacional e o conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano.

Referencias

Amaral Y., Marano D., Oliveira E., Moreira M.E. Impact of pre-pregnancy excessive body weight on the composition of polyunsaturated fatty acids in breast milk: A systematic review. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2020; 71:186–192.

Andreas NJ, Hyde MJ, Herbert BR, et al. Impact of maternal BMI and sampling strategy on the concentration of leptin, insulin, ghrelin and resistin in breast milk across a single feed: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2016;6: e010778.

Argov-Argaman N, Mandel D, Lubetzky R, Hausman Kedem M, Cohen B-H, Berkovitz Z, et al. Human Milk Fatty acids composition is affected by maternal age. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016:1–16.

Barreiro R, Díaz-Bao M, Cepeda A, Regal P, Fente CA. Fatty acid composition of breast milk in Galicia (NW Spain): A cross-country comparison. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2018;135:102–14.

Campos CAS, Malta MB, Neves PAR, Lourenço BH, Castro MC, Cardoso MA. Gestational weight gain, nutritional status and blood pressure in pregnant women. *Rev Saúde Pública* 2019; 53:57.

Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res.* 2012 Jul;72(1):77-85.

Correia LL, Mafalda D, Silveira I, Silva AC, Campos JS, Machado MMT, Rocha HAL, Cunha AJL, Tina Lindsay AC. Prevalence and determinants of obesity and overweight among reproductive age women living in the semi-arid region of Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2011; 16(1):133-145.

Cortes TR, Faerstein E, Struchiner CJ. Utilização de diagramas causais em epidemiologia: um exemplo de aplicação em situação de confusão. *Cad. Saúde Pública,* 2016; 32(8):e00103115.

Elwert F. Handbook of causal analysis for social research. In: *Handbook of causal analysis for social research.* 2013; 245–74.

- Fares S, Sethom MM, Hammami MB, Cheour M, Kacem S, Hadj-Taieb S, Feki M. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2018; 135:42-46
- Fares S, Sethom MM, Hammami MB, Cheour M, Kacem S, Hadj-Taieb S, et al. Increased docosahexaenoic acid and n-3 polyunsaturated fatty acids in milk from mothers of small for gestational age preterm infants. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2018;135:42–6.
- Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP, Jaddoe VWV. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. Obesity. 2013;21(5):1046–55.
- Garcia R, Ali N, Guppy A, Griffiths M, Randhawa G. A comparison of antenatal classifications of 'overweight' and 'obesity' prevalence between white British, Indian, Pakistani and Bangladeshi pregnant women in England; analysis of retrospective data. BMC Public Health. 2017;17(1):308.
- Gigante DP, Moura EC, Sardinha LMV. Prevalência de excesso de peso e obesidade e fatores associados, Brasil, 2006. Rev Saude Publica. 2009; 43(2): 83-89.
- Glymour MM, Greenland S. Causal diagrams. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, editors. Modern epidemiology. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 183-209.
- Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. Epidemiology 1999; 10:37-48.
- Hernán MA, Cole SR. Invited commentary: causal diagrams and measurement bias. Am J Epidemiol 2009; 170:959-62
- Hernán MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. Epidemiology 2004; 15:615-25.
- Hernán MA, Hernández-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal Knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. American Journal of Epidemiology 2002; 155(2):176-184.

Kilari AS, Mehendale SS, Dangat KD, Yadav HR, Gupta A, Taralekar VS, et al. Long chain polyunsaturated fatty acids in mothers of preterm babies. *Journal of Perinatal Medicine* 2010;38. <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.112>.

Larsen JK, Bode L. Obesogenic Programming Effects during Lactation: A Narrative Review and Conceptual Model Focusing on Underlying Mechanisms and Promising Future Research Avenues. *Nutrients*. 2021;13(2):299. Published 2021 Jan 21. doi:10.3390/nu13020299

Laryea MD, Leichsenring M, Mrotzek M, El-Amin EO, El Kharib AO, Ahmed HM, et al. Fatty acid composition of the milk of well-nourished Sudanese women. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 1995; 46:205–14. <https://doi.org/10.3109/09637489509012550>.

Marano D, Gama SGN da, Domingues RMSM, Souza Junior PRB de. 2014. Prevalence and factors associated with nutritional deviations in women in the pre-pregnancy phase in two municipalities of the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 17(1):45–58.

Nayak U, Kanungo S, Zhang D, Ross Colgate E, Carmolli MP, Dey A, et al. Influence of maternal and socioeconomic factors on breast milk fatty acid composition in urban, low-income families. *Matern Child Nutr* 2017;13. <https://doi.org/10.1111/mcn.12423>.

Ogburn EL, Vanderweele TJ. Causal Diagrams for Interference. *Statistical Science* 2014, v 29(4): 559–578.

Oliveira E, Marano D, Amaral YNV, Abranches A, Soares FVM, Moreira MEL. O excesso de peso modifica a composição nutricional do leite materno? uma revisão sistemática. *Ciênc saúde coletiva*. outubro de 2020;25(10):3969–80.

Panagos PG, Vishwanathan R, Penfield-Cyr A, Matthan NR, Shivappa N, Wirth MD, et al. Breastmilk from obese mothers has pro-inflammatory properties and decreased neuroprotective factors. *J Perinatol* 2016; 36:284–90. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.199>.

Pearl J, Glymour M, Jewell NP. *Causal Inference in Statistics: A Primer*. Nova York: Wiley; 2016.

Pearl J. *Causality: models, reasoning, and inference* / Judea Pearl. Second edition 2009.

Pearl J. *Causality: models, reasoning, and inference* / Judea Pearl. Second edition 2009.

Pearl J. *Causality: Model, Reasoning and Inference*. Nova York: Cambridge University Press; 2000.

Segre LS, O'hara MW, Arndt S, Stuart S. The prevalence of postpartum depression: The relative significance of three social status indices. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007, 42:316-321

Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol*. 2008; 8: 70.

Silva AAM. *Introdução à Inferência Causal em Epidemiologia: uma abordagem gráfica e contrafactual*. Desenvolvimento de material didático ou instrucional. 2019.

Sobal J, Rauschenbach B, Frongillo EA. Marital status changes and body weight changes: a US longitudinal analysis. *Soc Sci Med* 2003; 56(7):1543-1555.

Teichmann L, Olinto MTA, Costa JSD, Ziegler D. Fatores de risco associados ao sobrepeso e a obesidade em mulheres de São Leopoldo, RS. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2006; 9(3):360-73.

Textor J, Hardt J, Knuppel S. Dagitty: A graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology*. 2011; 22 (5);745.

Tremblay MS, Pérez CE, Arden CI, Bryan SN, Katzmarzyk PT. Obesity, overweight and ethnicity. *Health Rep*. 2005;16(4):23-34.

Wijga A, Houwelingen AC v., Smit HA, Kerkhof M, Vos APH, Neijens HJ, et al. Fatty acids in breast milk of allergic and non-allergic mothers: The PIAMA birth cohort study: Breast milk fatty acids and maternal allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2003; 14:156–62. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2003.00022.x>.

**Apêndice 1 - CÓDIGO GRÁFICO ACÍCLICO DIRECIONADO (DAG)-
DAGITTY**

```

dag {
bb="0,0,1,1"
"< intervalo interpartal" [pos="0.617,0.859"]
"Ambiente alimentar" [pos="0.229,0.040"]
"Atividade Física" [pos="0.028,0.082"]
"Condição socioeconômica" [pos="0.921,0.870"]
"Crescimento IU" [pos="0.749,0.685"]
"Estado Nutricional PG" [exposure,pos="0.221,0.225"]
"Estado nutricional Gestacional" [pos="0.362,0.101"]
"Ganho de peso > recomendado em outras gestações" [pos="0.207,0.891"]
"Idade gestacional nascimento" [pos="0.808,0.040"]
"Menarca <12 anos" [pos="0.050,0.266"]
"Mãe com asma e/ou alergias" [pos="0.969,0.172"]
"Padrão de consumo alimentar" [pos="0.579,0.044"]
"Razão w6/w3" [outcome,pos="0.729,0.233"]
"Situação Marital" [pos="0.048,0.409"]
"Uso Contraceptivos" [pos="0.265,0.688"]
"complicações obstétricas" [pos="0.581,0.323"]
"genética" [pos="0.055,0.665"]
"histórico de depressão" [pos="0.375,0.849"]
"histórico de retenção de peso pós-parto" [pos="0.071,0.790"]
"período da lactação" [pos="0.909,0.338"]
"suplementação omega 3" [pos="0.941,0.549"]
Idade [pos="0.421,0.317"]
Paridade [pos="0.549,0.587"]
"< intervalo interpartal" -> "Estado Nutricional PG"
"< intervalo interpartal" -> "Razão w6/w3"
"< intervalo interpartal" -> "Uso Contraceptivos"
"Ambiente alimentar" -> "Padrão de consumo alimentar"
"Atividade Física" -> "Estado Nutricional PG"
"Condição socioeconômica" -> "Atividade Física"
"Condição socioeconômica" -> "Estado Nutricional PG"
"Condição socioeconômica" -> "Padrão de consumo alimentar"
"Condição socioeconômica" -> "Razão w6/w3"
"Condição socioeconômica" -> "Uso Contraceptivos"
"Crescimento IU" -> "Razão w6/w3"
"Estado Nutricional PG" -> "Estado nutricional Gestacional"
"Estado Nutricional PG" -> "Razão w6/w3"
"Estado Nutricional PG" -> "complicações obstétricas"
"Estado nutricional Gestacional" -> "Razão w6/w3"
"Ganho de peso > recomendado em outras gestações" -> "Estado Nutricional PG"
"Ganho de peso > recomendado em outras gestações" -> "histórico de retenção de
peso pós-parto"
"Idade gestacional nascimento" -> "Razão w6/w3"
"Menarca <12 anos" -> "Estado Nutricional PG"
"Mãe com asma e/ou alergias" -> "Razão w6/w3"
"Padrão de consumo alimentar" -> "Estado Nutricional PG"

```

"Padrão de consumo alimentar" -> "Razão w6/w3"
"Situação Marital" -> "Condição socioeconômica"
"Situação Marital" -> "Uso Contraceptivos"
"Situação Marital" -> Paridade
"Uso Contraceptivos" -> "Estado Nutricional PG"
"complicações obstétricas" -> "Crescimento IU"
"complicações obstétricas" -> "Idade gestacional nascimento"
"genética" -> "Estado Nutricional PG"
"histórico de depressão" -> "Estado Nutricional PG"
"histórico de retenção de peso pós-parto" -> "Estado Nutricional PG"
"período da lactação" -> "Razão w6/w3"
"suplementação omega 3" -> "Razão w6/w3"
Idade -> "Atividade Física"
Idade -> "Condição socioeconômica"
Idade -> "Estado Nutricional PG"
Idade -> "Padrão de consumo alimentar"
Idade -> "Razão w6/w3"
Idade -> "Situação Marital"
Idade -> "Uso Contraceptivos"
Idade -> Paridade
Paridade -> "< intervalo interpartal"
Paridade -> "Estado Nutricional PG"
Paridade -> "Ganho de peso > recomendado em outras gestações"
Paridade -> "Razão w6/w3"
Paridade -> "Uso Contraceptivos"
Paridade -> "histórico de depressão"
Paridade -> "histórico de retenção de peso pós-parto"
}

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à relação entre saúde materna e o leite humano, é indubitável a importância de identificar os fatores maternos associados à composição nutricional do leite humano com vistas a prevenir agravos à saúde materna e infantil.

Os benefícios a curto e a longo prazo do aleitamento materno para mãe e criança são reconhecidos na literatura, porém em relação aos fatores maternos associados à composição nutricional do leite humano, os resultados ainda são contraditórios. Diante disso, esta tese se propôs a fornecer amplo espectro no que tange a associação entre saúde e hábitos maternos e a composição nutricional do leite humano.

Nos artigos que se propuseram avaliar a associação entre as morbidades maternas (excesso de peso pré-gestacional, diabetes *mellitus* e/ou hipertensão arterial sistêmica) e a composição nutricional do leite humano, foi evidenciado que a presença de tais morbidades acarretou modificações na composição nutricional do leite humano. Os principais resultados evidenciaram menor concentração de lactose e gordura no leite de mulheres com diabetes *mellitus*, níveis mais elevados de proteína total no colostro e no leite maduro das mulheres hipertensas. E, maior teor de gordura e energia no leite de mulheres com excesso de peso pré-gestacional. Com base na análise dos dados advindos da coorte intitulada ELMA, foi observado maior teor proteico no colostro de mulheres com diabetes *mellitus* e, maiores valores de proteína e energia nas mulheres com excesso de peso pré-gestacional.

O manuscrito “What are the maternal factors that potentially intervenes in the nutritional composition of human milk?” avaliou de forma inédita os potenciais fatores maternos associados à composição nutricional do leite humano por meio de um modelo hierarquizado. Como resultado desse modelo, foi observado que o leite de mulheres com excesso de peso pré-gestacional, fumantes e hipertensas apresentam maiores quantidades

de lipídios e energia. Por outro lado, as mulheres com ganho de peso gestacional abaixo do recomendado apresentaram menores quantidades dos componentes supracitados.

No que diz respeito aos ácidos graxos poli-insaturados, foi observado que o leite maduro de mulheres com excesso de peso apresentou maior teor de gordura total e maior quantidade de ômega-6. É importante ressaltar que o conteúdo elevado desse ácido graxo poli-insaturado impacta a razão ômega-6 para ômega-3 aumentando o conteúdo pró-inflamatório do leite. Como resultado dessa revisão sistemática para a prática clínica, observou-se a importância da suplementação de ômega-3 na gestação e na lactação, sobretudo do ácido docosahexaenóico,

Devido à associação entre o excesso de peso pré-gestacional e o conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano verificada na revisão sistemática sobre essa temática, verificou-se a necessidade de propor um modelo teórico de causalidade entre o excesso de peso pré-gestacional e o conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano através de um DAG.

O DAG proposto no presente estudo resultou no conjunto mínimo de ajuste com base nas variáveis a saber: condições socioeconômicas, intervalo interpartal, idade materna e padrão de consumo alimentar. É importante ressaltar que a elaboração desse diagrama causal será de extrema importância para que outros estudos tenham como objetivo avaliar a associação entre excesso de peso pré-gestacional e o conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano possam o utilizar.

Por fim, vale destacar que, independentemente de alguns fatores maternos acarretarem modificações nutricionais no leite humano, o aleitamento materno deve ser estimulado, dado os diversos benefícios do leite humano no crescimento e desenvolvimento infantil. Devendo o aleitamento materno ser fortemente encorajado

exclusivamente até o 6º mês de vida do recém-nascido e que, a partir de então, a amamentação seja mantida por dois anos ou mais.

Em suma, espera-se o conhecimento dos fatores maternos associados à composição nutricional do leite humano sejam de fato considerados na prática clínica dos profissionais de saúde no atendimento pré-natal bem como nas consultas após o parto a fim de minimizar o impacto de tais fatores sobre o aleitamento materno. Além disso, esse conhecimento é de extrema importância no que diz respeito à rotina dos Bancos de Leite Humano. Visto que, a partir do conhecimento apresentado com os resultados dos artigos dessa tese, é possível, a partir de uma triagem das características maternas, proporcionar um atendimento mais individualizado aos recém-nascidos que receberão o leite doado através da seleção e distribuição de um leite com a composição nutricional mais específica para as diferentes situações clínicas dos recém-nascidos atendidos, assegurando uma melhor oportunidade de crescimento e desenvolvimento a essa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida, S. Papel da ingestão de ácidos gordos polinsaturados durante a gravidez no desenvolvimento de alergia na criança. *Arq Med.* 2014; 28(2): 44-53.
2. Alves E, Fielder A, Ghabriel N et al. Early social environment affects the endogenous oxytocin system: a review and future directions. *Frontiers in Endocrinology.* 2015; 6(32):1-6.
3. Amaral YNV, Marano D, Silva LM, Guimarães A, Moreira MEL. Are There Changes in the Fatty Acid Profile of Breast Milk with Supplementation of Omega-3 Sources? A Systematic Review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2017; 39: 41.
4. Amaral YNV, Marano D, Silva LML, Soares FVM, Moreira, MEL. Morbidades maternas modificam a composição nutricional do leite humano? Uma revisão sistemática. *Cien Saude Colet.* 2017; [periódico na internet].
5. Andreas NJ, Hyde MJ, Herbert BR, et al. Impact of maternal BMI and sampling strategy on the concentration of leptin, insulin, ghrelin and resistin in breast milk across a single feed: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2016;6: e010778.
6. Armand M, Bernard JY, Forhan A, et al. Maternal nutritional determinants of colostrum fatty acids in the EDEN mother-child cohort. *Clin Nutr.* 2017; 10:1016.
7. Badinter E. *Um amor conquistado: o mito do amor materno.* Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1985.
8. Ballard O, Morrow AL, Human Milk Composition Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin N Am.* 2013; 60: 49–74.
9. Baptista FH, Rocha KBB, Martinelli JL, de Avó LRS, Ferreira RA, Germano CMR, Melo DG. Prevalência e fatores associados ao consumo de álcool durante a gravidez. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2017; 17 (2): 281-289.

10. Barbosa RL, Nathasje IF, Chagas DC, Alves MTSSB. Prevalência e fatores associados ao hábito de fumar de gestantes na cidade de São Luís, Maranhão, Brasil. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2015; 15 (3): 325-335.
11. Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr.* 2011; 30(2): 215-220.
12. Blomberg M. Maternal and neonatal outcomes among obese women with weight gain below the new Institute of Medicine recommendations. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1065-70.
13. Boccolini CS, Boccolini PMM, Carvalho ML, Oliveira MIC. Padrões de aleitamento materno exclusivo e internação por diarreia entre 1999 e 2008 em capitais brasileiras. *Cienc. Saúde Coletiva.* 2012; 17(7): 1857-1863. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000700025>
14. Boccolini CS, Carvalho ML, Oliveira MIC, Boccolini PMM. O papel do aleitamento materno na redução das hospitalizações por pneumonia em crianças brasileiras menores de 1 ano. *J. Pediatr.* 2011; 87(5): 399-404. <https://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572011000500006>
15. Boccolini CS, Boccolini PMM, Monteiro FR, Venâncio SI, Giugliani ERJ. Tendência de aleitamento materno no Brasil. *Rev Saude Pública,* 2017; 51: 108.
16. Bosi MLM, Machado MT. Amamentação: um resgate histórico. *Cadernos da Escola de Saúde Pública do Ceará,* 2005; 1(1):17-25.
17. Brasil, Ministério da Saúde e Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição. *Ações Integradas de Promoção da Saúde da Criança. Política Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno.* Brasília, DF; 1981.
18. Brasil, Ministério da Saude. *Aleitamento Materno e Alimentação Complementar: Aleitamento Materno e Alimentação Complementar*

19. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M, Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 104 (3):646–662.
20. Calder PC. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids, 2. *J Nutr*. 2012; 142(3):592S-599S.
21. Carvalho MR, Gomes CF. *Amamentação: Bases Científicas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
22. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*. 2008; 29:274–81.
23. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res*. 2012 Jul;72(1):77-85.
24. Costa AGV & Sabarense CM. Modulação e composição de ácidos graxos do leite humano. *Rev. Nutr*. 2010; 23 (3): 445-457.
25. Demmelmair H, Koletzko B. Lipids in human milk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(1):57-68.
26. Dritsakou K, Liosis G, Valsami G, Polychronopoulos E, Skouroliakou M. The impact of maternal and neonatal associated factors on human milk's macronutrients and energy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 2: 1-7.
27. Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7:52.
28. Garcia-Ravelo S, Díaz-Gomez NM, Martín MV, Dorta-Guerra R, Murray M, Escuder D, Rodriguez C. Fatty Acid Composition and Eicosanoid Levels (LTE4

- and PGE2) of Human Milk from Normal Weight and Overweight Mothers. *Breastfeed Med.* 2018; 13(10): 1-9
29. Guerra JVV, et al. Diabetes gestacional e assistência pré-natal no alto risco. *Revista enferm.* 2019; 13(2): 449-454.
30. Guerra JVV, et al. Diabetes gestacional e estado nutricional materno em um hospital universitário de Niterói. *J nurs Health.* 2018; 8(1): 1-11.
31. Fujimori M, França EL, Fiorin V, Morais TC, Honorio-França AC, Abreu LC. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *Pregnancy & Childbirth.* 2015; 15:166.
32. Innis SM. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:734S–41S.
33. Institute of Medicine: National Research Council. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Washington (DC): National Academy of Science, 2009. [1]
[SEP]
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: despesas, rendimento e condições de vida.* Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010
35. Iranpour R, Kelishadi R, Babaie S, Khosravi-Darani K, Farajian S. Comparison of long chain polyunsaturated fatty acid content in human milk in preterm and term deliveries and its correlation with mothers diet. *J Res Med Sci* 2013;18:1-5.
36. Jagiello KP & Chertok IR. Women's Experiences With Early Breastfeeding After Gestational Diabetes. *JOGNN.* 2015; 44: 500-509.

37. Keikha M., Bahreynian M., Saleki M., Kelishadi R. Macro- and micronutrients of human milk composition: are they related to maternal diet? A comprehensive systematic review. *Breastfeeding Medicine* 2017; 12(9): 517-527
38. Kim H, Kang S, Jung B-M, et al. Breast milk fatty acid composition and fatty acid intake of lactating mothers in South Korea. *Br J Nutr* 2017; 117:556–561.
39. Linderborg KM, Kalpio M, Mäkelä J, Niinikoski H, Kallio HP, Lagström H. Tandem mass spectrometric analysis of human milk triacylglycerols from normal weight and overweight mothers on different diets. *Food Chem.* 2014; 146:583-590.
40. Lo CW & Kleinman RE. Infant formula, past and future: opportunities for improvement. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 646-650.
41. Mäkelä J, Linderborg K, Niinikoski H, Yang B, Lagström H. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *Eur J Nutr.* 2013;52(2):727-735.
42. Marano D, da Gama SG, Domingues RM, de Souza Junior PR. Prevalence and factors associated with nutritional deviations in women in the pre-pregnancy phase in two municipalities of the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(1):45-58.
43. Marín MC, Sanjurjo A, Rodrigo MA, de Alaniz MJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in breast milk in La Plata, Argentina: relationship with maternal nutritional status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;73(5):355-360.
44. Martin CA, Almeida VV, Ruiz MR, Visentainer JEL, Matshushita M, Evel N, Visentainer JV. (2006). Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev. Nutri.* 2006; 19(6):761-770.

45. Ministério da Saúde. Bases para a discussão da Política Nacional de Promoção, Proteção e Apoio ao aleitamento Materno. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Brasília, DF: Ministério da Saúde. 2017:163p.
46. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097.
47. Monteiro R. Norma brasileira de comercialização de alimentos para lactentes e crianças de primeira infância: histórico, limitações e perspectivas. *Revista Panamericana Salud Pública*. 2006; 19(5): 354-362.
48. Musumeci G, Castrogiovanni P, Szychlinska MA et al. Mammary gland: from embryogenesis to adult life. *Acta Histochemica*. 2015; 117:379-85.
49. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):255-275.
50. Novak EM, Innis SM. Impact of maternal dietary n-3 and n-6 fatty acids on milk medium-chain fatty acids and the implications for neonatal liver metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E807–17.
51. Oliveira EC, Marano D, Amaral YNV, Abranches AD, Soares FVM, Moreira, MEL. O excesso de peso modifica a composição nutricional do leite materno? Uma revisão sistemática. *Cien Saude Colet*. 2019: [periódico na internet].
52. Oliveira LC, et al. Auditoria de um serviço de atendimento de gestantes portadoras de Diabetes mellitus gestacional. *Saúde e Pesquisa*. 2019; 12(3): 513-520.
53. Panagos PG, Vishwanathan R, Penfield-Cyr A, Matthan NR, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Sen S. Breastmilk from obese mothers has pro-inflammatory

- properties and decreased neuroprotective factors. *J Perinatol.* 2016; 36(4): 284–290.
54. Passanha A, Benício MHA, Venâncio SI, Reis MCG. Implantação da Rede Amamenta Brasil e prevalência de aleitamento materno exclusivo. *Rev Saude Publica.* 2013;47(6):1141-8.
55. Perini JADL, Stevanato FB, Sargi SC, Visentainer JEL, Dalalio MMDO, Matshushita M, Visentainer JV. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: metabolism in mammals and immune response. *Rev. Nutri.* 2010; 23(6):1075-1086.
56. Prado MD, Villalpando S, Elizondo A, Rodríguez M, Demmelmair H, Koletzko B. Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(2):242-7.
57. Ramos AMPP, Barros Filho AA. Prevalência da obesidade em adolescentes de Bragança Paulista e sua relação com a obesidade dos pais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 6: 663–667.
58. Ravaoarisoa L, Rakotonirina J, Andriamiandrisoa D, Humblet P, Rakotomanga JDM. Habitude alimentaire des mères pendant la grossesse et l’allaitement, région Amoron’i Mania Madagascar: étude qualitative. *Pan African Medical Journal.* 2018; 31: 194-202.
59. Rea MF. Substitutos do leite materno: passado e presente. *Rev Saúde Públ.* 1990;24(3): 241-249.
60. Rego JD. Aleitamento materno. São Paulo: Atheneu; 2001.
61. Rimes KA, Oliveira MC, Boccolini CS. Licença-maternidade e amamentação exclusiva. *Rev Saúde Pública,* 2019; 53: 10.

62. Seabra G, Padilha PC, Queiroz JA, Saunders C. Sobrepeso e obesidade pré-gestacionais: prevalência e desfechos associados à gestação. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [online]. 2011; 33(11): 348-353.
63. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol.* 2011; 44:203–215.
64. Sinanoglou VJ, Cavouras D, Boutsikou T, et al. Factors affecting human colostrum fatty acid profile: A case study. *PLoS One* 2017; 12:1–14.
65. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 100(1 Suplem 3) / Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Brasil Cardiol.* 2017; 109(1).
66. Sociedade Brasileira De Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad.,2020; p. 279-288.
67. Stanke-Labesque F, Molière P, Bessard J, Laville M, Véricel E, Lagarde M. Effect of dietary supplementation with increasing doses of docosahexaenoic acid on neutrophil lipid composition and leukotriene production in human healthy volunteers. *Br J Nutr* 2008; 100:829-833.
68. Storck Lindholm E, Strandvik B, Altman D, Möller A, Palme Kilander C. Different fatty acid pattern in breast milk of obese compared to normal-weight mothers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013; 88(3):211-217.
69. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *Can Med Assoc J.* 2008; 178:177-8
70. Thornton CA, Jones RH, Doekhie A, Bryant AH, Beynon AL, Davies JS. Inflammation, obesity, and neuromodulation in pregnancy and fetal development. *Adv Neuroimmune Biol.* 2011; 1:193–203.

71. UFRJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil ENANI-2019: Resultados preliminares Indicadores de aleitamento materno no Brasil. UFRJ: 2020.9.
<https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>
72. UFRJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil ENANI-2019: Resultados preliminares Indicadores de aleitamento materno no Brasil. UFRJ: 2020.9.
<https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>
73. Venancio SI, Saldiva SRDM, Monteiro CA. Tendência secular da amamentação no Brasil. Rev. Saúde Pública. 2013; 47(6): 1205-1208.
<https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004676>
74. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016; 387(10017): 475-490.
75. Vinagre RD, Diniz EMA, Vaz FAC. Leite humano: um pouco de sua história. Pediatría. 2001; 23(4): 340-345.
76. World Health Organization. Obesity and overweight. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>. Acesso em: 19/05/2019.
77. Zuraini A, Mohd-Esa N, Azlan A, et al. The trans fatty acid content in human milk and its association with maternal diet among lactating mothers in Malaysia. Asia Pac J Clin Nutr. 2013; 22:431-442.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE 1 - RELATÓRIO DE ATIVIDADES

Nesta seção são relatadas as atividades da doutoranda além das mencionadas no Projeto de Pesquisa.

I. Artigos publicados

- DA SILVA, CAMILA BARROS MELGAÇO; DO VALLE, BERNARDO VICARI; DE MATOS, ÚRSULA MEDEIROS ARAÚJO ; VILLAROSA DO AMARAL, YASMIN NOTARBARTOLO DI ; **Moreira, Maria Elisabeth Lopes** ; VIEIRA, ALAN ARAÚJO . Influence of different breast expression techniques on human colostrum macronutrient concentrations. *Journal of Perinatology*, v. x, p. e1-i4, 2021.
- NEHAB, SYLVIA R.; VILLELA, LETÍCIA D. ; SOARES, FERNANDA V. M. ; ABRANCHES, ANDREA D. ; ARAÚJO, DANIELE M. R. ; DA SILVA, LEILA M. L. ; **AMARAL, YASMIN N. V.** ; JUNIOR, SAINT CLAIR G. ; MEIO, MARIA DALVA B. B. ; MOREIRA, MARIA ELISABETH . Gestational weight gain and body composition of full-term newborns and infants: a cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 20, p. 474, 2020.
- MARANO, DANIELE ; OLIVEIRA, E. C. ; **AMARAL, Y. N. V.** ; Silva L.M.L. ; Moreira M.E.L. . Evaluation of anthropometric equations developed to estimate neonates? body composition: A systematic review. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 2711-2720, 2019.
- NEHAB, S. R. G. ; VILLELA, L. D. ; ABRANCHES, A. D. ; MARANO, DANIELE ; Silva L.M.L. ; **AMARAL, Y. N. V.** ; GOMES JR, S. C. ; SOARES, F. V. M. ; Moreira M.E.L. . Influência de fatores gestacionais e perinatais na composição corporal de recém-nascidos a termo. *Jornal de Pediatria*, p. 1-7, 2019.
- SOARES, FERNANDA; ABRANCHES, ANDREA D.; VILLELA, LETÍCIA; LARA, SARAH; ARAÚJO, DANIELE; NEHAB, SYLVIA ; SILVA, LEILA ; **AMARAL, YASMIN** ; JUNIOR, SAINT CLAIR G. ; PONE, SHEILA ; LOBKOWICZ, LUDMILA ; CLEMENTE, NURIA SANCHEZ ; BRASIL, PATRICIA ; NIELSEN-SAINES, KARIN ; PONE, MARCOS ; BRICKLEY, ELIZABETH ; MOREIRA, MARIA ELISABETH . Zika virus infection in pregnancy and infant growth, body composition in the first three months of life: a cohort study. *Scientific Reports*, v. 9, p. 19198, 2019.
- FONSECA, V. M.; REBELO, F. ; MARANO, D. ; ABRANCHES, A. D. ; **AMARAL, Y. N. V.** ; XAVIER, V. M. ; VASCONCELOS, F. A. G. . Contribuição da revista *Ciência & Saúde Coletiva* para a área de Alimentação e Nutrição no Brasil. *Ciencia & Saude Coletiva*, 2020.
- AMARAL, Y. N. V.; MALACARNE, J.; BRANDAO, P. G. ; BRASIL, PATRICIA ; NIELSEN-SAINES, KARIN ; MOREIRA, MARIA . Time to Evaluate the Clinical Repercussions of Zika Virus Vertical Transmission? A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, p. 699115, 2021.

II. Apresentação de trabalho científico em congresso

- AMARAL, YASMIN; MARANO, DANIELE; Moreira M.E.L. ; COSTA, A. C. C. . Factors associated with maternal profile and newborns with gastroschisis treated at a Reference Center in the city of Rio de Janeiro. In: IUNS 21st International Congress of Nutrition (ICN), 2017, Buenos Aires.
- AMARAL, Y. N. V.; Rocha D.M. ; Silva L.M.L. ; GUIMARAES, A. C. L. D. ; Moreira M.E.L. . Are there changes in the fatty acid profile in breast milk with supplementation of Omega 3 sources? a systematic review. 2017.. In: IUNS 21st International Congress of Nutrition (ICN), 2017, Buenos Aires.
- COSTA, R. S. S.; SILVA, D. A.; FARIA, C. D. ; AMARAL, Y. N. V. . CARACTERÍSTICAS DO LEITE MATERNO EM MULHER SUBMETIDA À CIRURGIA DE BYPASS GÁSTRICO DOIS MESES ANTERIOR À GESTAÇÃO. In: XV Encontro Nacional de Aleitamento Materno (XV ENAM), V Encontro Nacional de Alimentação Complementar Saudável (V ENACS), III Conferência Mundial de Aleitamento Materno (3rd WBC) e I Conferência Mundial de Alimentação Complementar (1st WCFC), 2019, Rio de Janeiro. Anais do XV Encontro Nacional de Aleitamento Materno (XV ENAM), V Encontro Nacional de Alimentação Complementar Saudável (V ENACS), III Conferência Mundial de Aleitamento Materno (3rd WBC) e I Conferência Mundial de Alimentação Complementar (1st WCFC), 2019, Rio de Janeiro.
- Silva L.M.L. ; AMARAL, YASMIN ; MARANO, DANIELE ; ABRANCHES, A. D. ; COSTA, A. C. C. ; NEHAB, S. R. G. ; MOREIRA, T. M. ; Moreira M.E.L. . DETERMINANTES MATERNOS ASSOCIADOS À COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DO LEITE MATERNO. In: XV Encontro Nacional de Aleitamento Materno (XV ENAM), V Encontro Nacional de Alimentação Complementar Saudável (V ENACS), III Conferência Mundial de Aleitamento Materno (3rd WBC) e I Conferência Mundial de Alimentação Complementar (1st WCFC), 2019, Rio de Janeiro. Anais do XV Encontro Nacional de Aleitamento Materno (XV ENAM), V Encontro Nacional de Alimentação Complementar Saudável (V ENACS), III Conferência Mundial de Aleitamento Materno (3rd WBC) e I Conferência Mundial de Alimentação Complementar (1st WCFC), 2019, Rio de Janeiro.
- AMARAL, YASMIN ; MARANO, DANIELE ; ABRANCHES, A. D. ; Silva L.M.L. ; NEHAB, S. R. G. ; COSTA, A. C. C.; Moreira M.E.L. . DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS MODIFICAM A COMPOSIÇÃO DE MACRONUTRIENTES DO LEITE MATERNO? In: 24º Congresso Brasileiro de Perinatologia, 2019, Natal.
- MALACARNE, J.; AMARAL, YASMIN; BRANDAO, P. G. C. . PERFIL EPIDEMIOLOGICO DE CRIANÇAS QUE FORAM EXPOSTAS AO ZIKA VÍRUS DURANTE A GESTAÇÃO. In: 22º Congresso Brasileiro dos Conselhos de Enfermagem (CBCENF), 2019, Foz do Iguaçu.

III. Experiência Internacional

- Estágio na Unidade de Nutrição Clínica e Nutrigenômica - University of Rome Tor Vergata Universidade de Roma Tor Vergata (2020).

IV. Orientações

- Orientação de Iniciação Científica da Discente Elissa Costa de Oliveira no Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) na área Materno infantil/Saúde Coletiva, desenvolvendo o projeto "Gênero do bebê influencia a composição nutricional do leite humano?" e "O excesso de peso altera a composição nutricional do leite materno?". 2017 – 2019.

V. Atividades Docentes

- Professora colaboradora do Curso de Epidemiologia do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher e do Mestrado Profissional em Saúde da Criança e da Mulher com Ênfase no Vírus Zika no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz)
- Professor titular no Curso de Graduação em Nutrição e no Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) ministrando as seguintes disciplinas: Epidemiologia, Saúde Coletiva, Nutrição Materno Infantil.

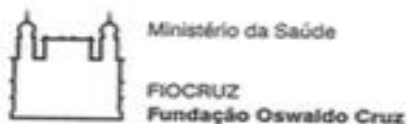
VI. Cursos

- 2019 – 2019 Good Clinical Practice and Human Subjects Protection. (Carga horária: 16h). National Institutes of Health, NIH, Estados Unidos.
- 2019 – 2019 Information Security, Counterintelligence, Privacy Awareness, Records. (Carga horária: 16h). National Institutes of Health, NIH, Estados Unidos.
- 2018 – 2019 Intermediário de Pesquisa Clínica. (Carga horária: 70h). Hospital Alemão Oswaldo Cruz, HAOC, Brasil.
- 2017 – 2017 - Obesidade e Diabetes: Fisiopatologia e Sinalização Celular. (Carga horária: 40h). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

VII. Conclusões e perspectivas

- As atividades permitiram a doutoranda formação robusta e abrangente em saúde materno infantil, em coleta e análise de leite humano, como também maior qualificação e aprimoramento no campo da epidemiologia (tipos de estudos epidemiológicos, medidas de frequência e de associação, validade, análises estatísticas, revisão sistemática e metanálise).
- Como perspectiva, há o anseio em se analisar o teor de ácidos graxos poli-insaturados no leite humano de mães com e sem excesso de peso além de avaliar a estabilidade destes ácidos com a pasteurização e/ou congelamento. Ao longo doutorado, a doutoranda foi atuou, juntamente com a equipe coordenada pelo Dr. Marcelo Tappin, no desenvolvimento de método analítico por cromatografia com fase gasosa acoplada a espectrometria de massas além do desenvolvimento do método de preparo de amostras.

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: "Avaliação do impacto de morbidades maternas nos constituintes do leite materno, crescimento e composição corporal do recém-nascido".

Pesquisadores responsáveis: Dra. Maria Elizabeth Moreira Lopes, Dra. Fernanda Valente Mendes Soares, Dra. Daniele Marano, Dr. Fernando Peixoto Maia Filho, Dr. Arnaldo Costa Bueno, Dr. Alan Araújo Vieira, Dra. Maria Dalva Baker Meio, Dra. Leticia Duarte Villela, Dra. Sylvia Reis Gonçalves Nehab, Leila Maria Lopes da Silva, Maria Madureira Murta, Dra. Danielle Aparecida da Silva, Yasmin Notarbartolo di Villarosa do Amaral, Dra. Elizabeth Magalhães, Dr. Saint Clair Gomes.

Contato: (21) 2554-1911

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

Endereço: Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22250-020.

Nome do sujeito de pesquisa: _____

Número do prontuário _____.

Convite: Você e seu bebê estão convidados a participar do projeto de pesquisa "Avaliação do impacto de morbidades maternas nos constituintes do leite materno, crescimento e composição corporal do recém-nascido".

Para participar desse projeto existem alguns critérios que precisarão ser cumpridos.

Você e seu recém-nascido:

- Parto realizado no Instituto Nacional da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF);
- Internados na enfermaria Alojamento Conjunto;
- Sem diagnóstico de infecções congênicas ou perinatais (ex. HIV, Sífilis, Toxoplasmose, Citomegalovírus);
- Idade gestacional igual ou acima de 35 semanas;
- Recém-nascido sem diagnóstico de malformações e síndromes genéticas.

Esse estudo tem por objetivo avaliar os efeitos de algumas ocorrências do período gestacional como, por exemplo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, sobrepeso/obesidade entre outras, que podem afetar a composição do seu leite, a sua composição corporal, como também o crescimento e a composição corporal do seu bebê.

APROVADO

VALIDADE:

INÍCIO: 12/2015
 VALIDADE: 31/12/2019
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA- IFF/FIOCRUZ
 Telefones 2554-1730 / Tel/Fax 2552-8491
 Email: cepiff@iff.fiocruz.br

[Assinatura]
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Procedimentos: Você e o seu bebê serão avaliadas em cinco etapas: até 72 horas, 14 dias, um mês, dois meses e quatro meses após o parto.

Para avaliação da composição do leite materno será necessária a coleta de 10 ml de amostras do seu leite pela manhã em todos os momentos da pesquisa. Essa amostra nos permitirá avaliar a quantidade de gordura, proteína, carboidratos, enzimas entre outras substâncias existentes no seu leite que são importantes para o seu bebê em todos os momentos da pesquisa.

Para a avaliação da sua composição corporal e do seu bebê serão utilizados os métodos de plestimografia, que são seguros e não invasivos.

Possíveis riscos e desconfortos: Os riscos relacionados ao estudo são relacionados à coleta do leite das nutrizes que poderá gerar certo desconforto. Para evitar e/ou reduzir este desconforto à equipe será capacitada. Quanto a um possível desconforto que poderá surgir na etapa de avaliação da composição corporal, terá uma equipe pronta para atendê-la.

Possíveis benefícios deste estudo: Você e seu bebê terão como benefícios imediatos desta pesquisa o acompanhamento da composição corporal de vocês e, também, dos parâmetros nutricionais do seu leite. Além disto, os dados desta pesquisa serão de extrema importância para a atuação dos profissionais dessa Instituição no atendimento do grupo maternoinfantil para a definição de novos protocolos nutricionais e no acompanhamento destes pacientes.

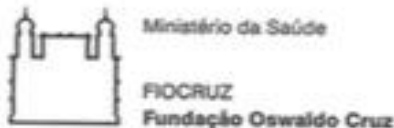
Direito de desistência: A sua participação nesta pesquisa é voluntária e você poderá abandonar ou se retirar do estudo a qualquer momento, sem que isto cause qualquer prejuízo no tratamento ou acompanhamento nesta instituição. O investigador deste estudo também poderá retirá-lo do estudo a qualquer momento, se ele julgar que seja necessário para o seu bem estar.

Confidencialidade: Não serão publicados dados ou informações que possibilitem sua identificação.

Cópia: Você receberá uma cópia idêntica deste documento assinada pelo pesquisador do estudo.

APROVADO
VALIDADE: 31/12/2015
INÍCIO 17/12/2015 FIM 31/12/2015
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
Email: cpiff@iff.fiocruz.br

[Assinatura]
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Custos: Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento para sua participação, ou seja, o projeto não custeará alimentação e transporte.

Indenização: É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

O CEP: O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IFF se encontra a disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefones: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Autorizações e assinaturas

Aprovação do sujeito de pesquisa

Eu, _____ autorizo
voluntariamente a minha participação e a do meu filho/a nesta pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura _____

Data _____

Telefone _____

Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome _____

Assinatura _____

APROVADO
VALIDADE: 31/12/2015 FIM: 31/12/2019
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
Email: cepiff@iff.fiocruz.br

[Handwritten Signature]
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIOS

Questionário N°



**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DE MORBIDADES
MATERNAS NOS CONSTITUINTES DO LEITE MATERNO,
CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DO RECÉM-
NASCIDO**

1

Entrevista – 1º momento

QUESTIONÁRIO |__|__|__|

INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO

Para todo o questionário, preencher com 88 questões que não se aplicam e com 99 as questões que puérpera “não sabe informar” ou “não se lembra”.

RESPONSÁVEL: LEILA

I. IDENTIFICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

1. Entrevistador	__ __	2. Data da entrevista	__ __ / __ __ / __ __
3. Revisor	__ __	4. Data da 1ª revisão	__ __ / __ __ / __ __
5. Digitador	__ __	6. Data da digitação	__ __ / __ __ / __ __

“Meu nome é... Sou entrevistador de uma pesquisa que avalia o impacto de morbidades maternas nos constituintes do leite materno, crescimento e composição corporal do recém-nascido”

Ler o termo de consentimento.

II. IDENTIFICAÇÃO

7. Quantos anos você tem?	__ __ anos
8. Qual a data do seu nascimento?	__ __ / __ __ / __ __

III. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

“Agora, vou fazer algumas perguntas sobre você, sua casa e sua família.”

9. Qual o seu endereço completo? (não esquecer o número da casa/apt e do CEP se tiver)		__ __ __ __ __ __
10. Fica em que bairro? _____		
11. Tem algum ponto de referência? _____		
12. O local onde você mora é?	1. Um bairro 3. Um loteamento (favela-bairro)	2. Uma comunidade (favela) 4. Outro 5. Morador de rua
13. Você tem telefone(s) para contato? 0. Não 1. Sim qual(is)?		
__ __ __ __ __ __ __ __ __		
__ __ __ __ __ __ __ __ __		
__ __ __ __ __ __ __ __ __		
14. Você mora em:	1. Casa/apartamento 2. Quarto/cômodo 3. palafita/barraco	__
15. Sua casa é?	1. Alugada 2. Própria 3. Emprestada 4. Outro tipo	__
16. Você tem banheiro dentro de casa?	0. Não 1. Sim 2. Não, só fora de casa	__
17. Quantas pessoas moram na mesma casa?		__ __

41. Quantos cigarros você fuma por dia?		<input type="text"/>
<i>“Hoje em dia é muito comum as pessoas já terem experimentado algum tipo de droga, como a maconha e a cocaína. As 2 próximas perguntas são sobre o uso dessas substâncias. Essas questões são muito importantes para a gente. Gostaria de lembrar que, como todo o questionário, essas informações são confidenciais e somente serão usadas para esta pesquisa”</i>		
42. Você gostaria de responder questões relacionadas ao uso de drogas?	0. Não (vá para o bloco VI) 1. Sim	<input type="text"/>
43. Você usou algum tipo de droga na gravidez?	0. Não 1. Sim	<input type="text"/>
44. Atualmente você usa algum tipo de droga?	0. Não 1. Sim	<input type="text"/>

VI. DOENÇAS E USO DE REMÉDIOS

“Agora farei algumas perguntas sobre doenças que você possa ter tido na gravidez ou no momento atual e remédios que possa estar usando ou ter usado”

45. Você tem hipertensão (pressão alta) sem estar grávida? (Excluir hipertensão gestacional)	0. Não 1. Sim	<input type="text"/>
46. Você usava algum remédio para pressão alta sem estar grávida?	0. Não (vá para a 47) 1. Sim	<input type="text"/>
47. Qual(is) medicamento(s) você usava para pressão alta sem estar grávida? _____		
48. Nesta gravidez você teve pressão alta? Sim	0. Não (vá para a 53) 1.	<input type="text"/>
49. Você usou algum remédio para pressão alta nesta gravidez?	0. Não (vá para a 50) 1. Sim	<input type="text"/>
50. Qual(is) medicamento(s) você usou para pressão alta nesta gravidez? _____		
51. Nesta gravidez, você teve diagnóstico de pré-eclâmpsia? Sim	0. Não 1.	<input type="text"/>
52. Nesta gravidez, você teve diagnóstico de síndrome HELLP?	0. Não 1. Sim	<input type="text"/>
53. Algum profissional de saúde lhe informou que você perdeu proteína na urina nesta gravidez? Sim	0. Não 1.	<input type="text"/>
54. Você tem diabetes, problema de açúcar alto no sangue, sem estar grávida? (excluir diabetes gestacional)	0. Não (vá para a 56) 1. Sim	<input type="text"/>
55. Você usou algum remédio para diabetes sem estar grávida?	0. Não 1. Sim	<input type="text"/>
56. Qual(is) medicamento(s) você usou para o diabetes sem estar grávida? _____		
57. Nesta gravidez você teve diabetes?	0. Não (vá para a 61) 1. Sim	<input type="text"/>
58. Você usou algum remédio para diabetes nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	<input type="text"/>
59. Qual(is) medicamento(s) você usou para o diabetes nesta gravidez? _____		
60. Algum profissional de saúde lhe informou que você teve açúcar alto nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	<input type="text"/>

61. Você recebeu orientação alimentar de um profissional de saúde nesta gravidez sobre açúcar alto? Sim	0. Não 1. Sim	
62. Você possui algum outro problema de saúde ou doença?	0. Não (vá para bloco VII) 1. Sim	
63. Qual problema de saúde/ doença? _____		

VII. INFORMAÇÕES NUTRICIONAIS

“Agora vou fazer algumas perguntas sobre o seu peso antes da gravidez”

64. Qual era o seu peso antes de ficar grávida? (até 13ª semana gestacional) (anotar em Kg)	,
65. Qual a sua altura? (anotar em metros)	,
66. Qual foi o seu peso na última consulta do pré-natal? (anotar em Kg)	,
67. Qual a idade gestacional na sua última consulta do pré-natal?	
68. Qual foi o seu ganho de peso total nesta gravidez?	,
69. Qual valor do IMC pré-gestacional? (kg/m ²) (calcular)	,
70. Qual estado nutricional pré-gestacional? 0. Baixo Peso (IMC < 18,5kg/m ²) 1. Eutrófico (IMC >=18,5- <25 kg/m ²) 2. Sobrepeso (>=25-<30 kg/m ²) 3. Obesidade (>=30 kg/m ²)	

VIII. DADOS A SEREM OBSERVADOS NO PRONTUÁRIO DA PUÉRPERA E NO CARTÃO DE PRÉ-NATAL

71. Data de exame	/ /	
72. Presença de proteinúria na urina nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	
73. Valor de proteinúria	mg/dl	
74. Uso de corticoide nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	
75. Uso de ocitocina nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	
76. Uso de progesterona nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	
77. Valor de colesterol?	mg/dl	
78. Valor de triglicérides nesta gravidez?	mg/dl	
79. Valor de LDL nesta gravidez?	mg/dl	
80. Valor de HDL nesta gravidez?	mg/dl	
81. Glicemia nesta gravidez?	mg/dl	
82. Presença de glicosúria na urina nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	
83. Curva glicêmica	mg/dl	
84. Hiperglicemia	0. Não 1. Sim	
85. Pressão diastólica	mmHg	
86. Pressão sistólica	mmHg	
87. Data de exame	/ /	

88. Presença de proteinúria na urina nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
89. Valor de proteinúria		_ _ _ mg/dl
90. Uso de corticoide nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
91. Uso de ocitocina nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
92. Uso de progesterona nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
93. Valor de colesterol?		_ _ _ mg/dl
94. Valor de triglicérides nesta gravidez?		_ _ _ mg/dl
95. Valor de LDL nesta gravidez?		_ _ _ mg/dl
96. Valor de HDL nesta gravidez?		_ _ _ mg/dl
97. Glicemia nesta gravidez?		_ _ _ mg/dl
98. Presença de glicosúria na urina nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
99. Curva glicêmica		_ _ _ mg/dl
100. Hiperglicemia Sim	0. Não 1.	_ _
101. Pressão diastólica		_ _ _ mmHg
102. Pressão sistólica		_ _ _ mmHg

103. Data de exame		_ _ _ / _ _ _ / _ _ _
104. Presença de proteinúria na urina nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
105. Valor de proteinúria		_ _ _ mg/dl
106. Uso de corticoide nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
107. Uso de ocitocina nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
108. Uso de progesterona nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
109. Valor de colesterol?		_ _ _ mg/dl
110. Valor de triglicérides nesta gravidez?		_ _ _ mg/dl
111. Valor de LDL nesta gravidez?		_ _ _ mg/dl
112. Valor de HDL nesta gravidez?		_ _ _ mg/dl
113. Glicemia nesta gravidez?		_ _ _ mg/dl
114. Presença de glicosúria na urina nesta gravidez?	0. Não 1. Sim	_ _
115. Curva glicêmica		_ _ _ mg/dl
116. Hiperglicemia	0. Não 1. Sim	_ _
117. Pressão diastólica		_ _ _ mmHg
118. Pressão sistólica		_ _ _ mmHg

XI. CONSUMO ALIMENTAR “Agora eu gostaria de saber sobre sua alimentação no final da gravidez 3º trimestre gestacional”

119. Nos últimos 3 meses de gravidez, quantas vezes por dia você costumava comer? (qualquer alimento que colocasse na boca conta)	
---	--

“Com que frequência você comeu ou bebeu, nos últimos 3 meses de gravidez, cada um desses alimentos?”

LER AS OPÇÕES (Não precisa ler mais de uma vez. Enquadre a resposta dada de acordo com as opções)

0. Nunca/quase nunca	1. Uma vez por mês	2. De 2 a 3 x por mês	3. Uma vez por semana
4. 2 a 4 x por semana	5. 5 a 6 x por semana	6. Uma vez por dia	7. 2 a 3 x por dia
8. 4 ou mais x por dia			

Fq = frequência **Qt** = quantidade/ número de porções padrão entre parêntesis

Leite e derivados	Fq	Qt		
120. Leite (1 copo 200ml)			138. Açúcar (1 colher de chá)	
121. Queijo/mussarela/requeijão			Outros	Fq Qt
122. Iogurte			139. Manteiga/margarina	
Carnes e Ovos	Fq	Qt	140. Chocolate (1 pequeno +- 30g)	
123. Carne de boi (1 bife M/ 4 C sopa carne moída)			141. Achocolatado (1 C de sopa)	
124. Frango (1 pedaço M)			Bebidas	Fq Qt
125. Peixe			142. Café, chá preto ou mate (1 xícara peq)	
126. Ovo			143. Refrigerante em geral (1 copo 200ml)	
127. Carne de porco, salsicha ou linguiça			144. Refrigerante à base de cola (tobi, dolly-cola, coca-cola, skin-cola, peps...)	
128. Fígado			145. Suco artificial	
Leguminosas, cereais e feculentos	Fq	Qt	<i>Quais frutas costumava comer com mais frequência?</i>	
129. Feijão (1 concha M)			a)	
130. Arroz (1 C sopa)			b)	
131. Batata, aipim ou inhame			c)	
132. Macarrão			d)	
133. Farinha, farofa ou Angú			147. Legumes e Verduras* (1 C sopa)	
134. Pão (francês 1 unidade / de forma 2 fatias)			<i>Quais legumes e verduras costumava comer com mais frequência?</i>	
135. Biscoito tipo cream craker ou Maisena			a)	
136. Biscoito recheado			b)	
137. Skiny, Fofura, Fandangos			c)	

138. Pizza, hambúrguer ou salgadinho tipo pastel, quibe	_ _ _	d)
---	---------	----

* Sem contar batata, aipim nem inhame

RESPONSÁVEL: SYLVIA

**X. INFORMAÇÕES DO RECÉM-NASCIDO, PARTO E AVALIAÇÃO NUTRICIONAL
(CASO SEJA GEMELAR UTILIZAR OUTRO(S) QUESTIONÁRIOS PARA
REALIZAR A AVALIAÇÃO E ANEXAR TODOS JUNTOS)**

148. Número do questionário	_ _ _ _
149. Data de nascimento do recém-nascido	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _
150. Qual o sexo do bebê? 1. Feminino 2. Masculino	_
151. Qual foi o tipo de parto? 1. Parto normal 2. Cesariana 3. Fórceps	_
152. Qual a idade gestacional no nascimento (USG)	_ _ _ , _
153. Qual a idade gestacional no nascimento (DUM)	_ _ _ , _
154. Qual a idade gestacional no nascimento (Ballard)	_ _ _ , _
155. Qual o peso ao nascer do bebê?	_ _ _ _ _ g
156. Qual o perímetro cefálico ao nascer?	_ _ _ , _ cm
157. Qual o comprimento ao nascer?	_ _ _ , _ cm
158. Índice Apgar 1º min	_ _
159. Índice Apgar 5º min	_ _
160. Classificação Alex 1. FIG 2. AIG 3. GIG	_
161. Qual a idade atual do bebê?	_ _ dias
162. Qual o peso atual?	_ _ _ _ _ g
163. Qual o comprimento atual?	_ _ _ , _ cm
164. Valor de perímetro cefálico atual (PC)	_ _ _ , _ cm
165. Valor de circunferência média do braço atual (CMB)	_ _ _ , _ cm
166. Medida do pé	_ _ _ , _ cm
167. Valor do perímetro abdominal atual	_ _ _ , _ cm
168. Valor da prega cutânea tricípital atual (PCT)	_ _ _ , _
169. Z score Peso/I	_ , _ _
170. Z score PC/I	_ , _ _
171. Z score Comp/I	_ , _ _
172. Valor do Índice de Massa Corporal (IMC)	_ _ _ , _ _ _
173. Tipo de alimentação 0. Leite materno exclusivo 1. Leite materno+complemento (LHOP) 2. Leite materno+fórmula 3. Fórmula	_
174. Qual a fórmula utilizada? _____	
175. Valor de Resistência	_ _ _

176. Valor de Reactância	_ _ _
177. % de água corporal total	_ _ , _
178. % massa livre de gordura PEAPOD	_ _ , _
179. % massa gorda PEAPOD	_ _ , _
180. g massa livre de gordura	_ _ _ _ _
181. g massa de gordura	_ _ _ _ _
182. Qual foi a data de alta	_ _ / _ _ / _ _
183. Qual foi o tempo de internação	_ _ _ dias

RESPONSÁVEL COLETA E ANÁLISE: YASMIN

XI. COMPOSIÇÃO DO LEITE MATERNO

138. Número do questionário	_ _ _
139. Data da coleta	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _
140. Data da análise	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _
141. Valor calórico total	_ _ _ , _ kcal
142. Quantidade de carboidratos	_ , _ g/100ml
143. Quantidade de lipídeos	_ , _ g/100ml
144. Quantidade de proteínas	_ , _ g/100ml

Questionário N°



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca



IFF

INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DE MORBIDADES
MATERNAS NOS CONSTITUINTES DO LEITE MATERNO,
CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DO RECÉM-
NASCIDO**

2

3

4

Entrevista- 2º, 3º e 4º momento

Questionário |__|__|__|

I. IDENTIFICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

Entrevistador __ __	Data da entrevista __ __ / __ __ / __ __
Revisor __ __	Data da 1ª revisão __ __ / __ __ / __ __
Digitador __ __	Data da digitação __ __ / __ __ / __ __

“Meu nome é.... Sou entrevistador de uma pesquisa que avalia o impacto de morbidades maternas nos constituintes do leite materno, crescimento e composição corporal do recém-nascido”

II. IDENTIFICAÇÃO DA PUÉRPERA

“Agora farei algumas perguntas sobre doenças que você possa ter e remédios que possa estar usando.”

Você tem pressão alta? 1. Sim	0.Não	__
Você está usando algum remédio para pressão alta no momento? 0.Não 1. Sim		__
Você tem diabetes (açúcar alto no sangue)? Sim	0.Não 1.	__
Você está usando algum remédio para diabetes no momento? 1. Sim	0.Não	__
Você possui algum outro problema de saúde ou doença? 1. Sim	0.Não (vá para a 13)	__
Qual problema de saúde/ doença? _____		
Você usa algum remédio? Sim	0.Não (vá para a 15) 1.	__
Qual é o nome do remédio? _____		
Você usa algum suplemento alimentar? 1. Sim	0.Não (vá para a 17)	__
Qual o nome do suplemento alimentar? - _____		

IV. RECORDATÓRIO 24h “Agora eu gostaria de saber sobre sua alimentação neste momento”

V. ALEITAMENTO MATERNO

Agora vou fazer algumas perguntas sobre a alimentação do (a) **bebê**. Algumas podem ser parecidas com as que fizemos quando ele (a) tinha quinze dias, mas é importante que você responda, pois nos ajudará a entender melhor a saúde do (a) **bebê**.

(CASO SEJA GEMELAR UTILIZAR OUTRO(S) QUESTIONÁRIOS PARA REALIZAR A AVALIAÇÃO E ANEXAR TODOS JUNTOS)

Data da coleta	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	
De <u>ontem de manhã até hoje de manhã</u> , o (a) (nome do bebê) mamou no peito? 00. Não Sim, quantas vezes (mais ou menos)?	_ _ _ vezes	
Desde quando o (a) (nome do bebê) <u>não</u> está mais mamando no peito?	_ _ _ meses	_ _ _ dias
Porque o (a) (nome do bebê) não está mamando no peito? (não ler as alternativas / pode marcar mais de uma / marcar as que mais se aproximam das respostas da mãe) 1. Pouco leite/o leite secou 2. Problemas com a mama/com o bico do seio 3. Porque o bebê largou o peito/não quis mais 4. Porque o <u>bebê</u> ficou doente / internado 5. Porque a mãe teve que voltar a trabalhar 6. Porque a <u>mãe</u> ficou doente / internada 7. Outros	_ _ _ _ _ _ _ _ _	
De <u>ontem de manhã até hoje de manhã</u> , o (a) (nome do bebê) tomou outro tipo de leite? 00. Não (vá para a 32) Sim, quantas vezes (mais ou menos)?	_ _ _ vezes	
Esse leite foi dado por mamadeira ou chuquinha? Sim	0. Não 1.	_ _
Esse leite foi em pó? Sim	0. Não 1.	_ _
Desde que idade ele (a) toma outro tipo de leite? * * se disser desde que nasceu, colocar 00 meses 01 dias	_ _ _ meses _ _ _ dias	
De <u>ontem de manhã até hoje de manhã</u> , o (a) (nome do bebê) tomou água, chá ou suco? 00. Não (vá para a 35) Sim, quantas vezes (mais ou menos)?	_ _ _ vezes	
Essa água, chá ou suco foi dado por mamadeira ou chuquinha? Sim	0. Não 1.	_ _
Desde que idade ele (a) toma essa água, chá ou suco? * * se disser desde que nasceu, colocar 00 meses 01 dias	_ _ _ meses _ _ _ dias	

RESPONSÁVEL ANÁLISE: YASMIN
VI. COMPOSIÇÃO DO LEITE MATERNO
(CASO SEJA GEMELAR UTILIZAR OUTRO(S) QUESTIONÁRIOS PARA
REALIZAR A AVALIAÇÃO E ANEXAR TODOS JUNTOS)


Data da coleta	_ _ / _ _ / _ _
Data da análise	_ _ / _ _ / _ _
Valor calórico total	_ _ , _ kcal
Quantidade de carboidratos	_ , _ g/100ml
Quantidade de lipídeos	_ , _ g/100ml
Quantidade de proteínas	_ , _ g/100ml

XI. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DO RECÉM-NASCIDO
(CASO SEJA GEMELAR UTILIZAR OUTRO(S) QUESTIONÁRIOS PARA
REALIZAR A AVALIAÇÃO E ANEXAR TODOS JUNTOS)

Data da coleta	_ _ / _ _ / _ _
Número do questionário	_ _ _
Qual a idade atual do bebê?	_ _ dias
Qual o peso atual?	_ _ _ _ g
Qual o comprimento atual?	_ _ , _ cm
Valor de perímetro cefálico atual (PC)	_ _ , _ cm
Valor de circunferência média do braço (CMB)	_ _ , _ cm
Medida do pé	_ _ , _ cm
Valor do perímetro abdominal atual	_ _ , _ cm
Valor da prega cutânea tricípital atual (PCT)	_ _ , _
Z score Peso/I	_ , _ _
Z score PC/I	_ , _ _
Z score Comp/I	_ , _ _
Valor do índice de massa corporal (IMC)	_ _ , _ _
Tipo de alimentação 0. Leite materno exclusivo 1. Leite materno+complemento (LHOP) 2. Leite materno+fórmula 3. Fórmula	_
Qual a fórmula utilizada? _____	
Valor de Resistência	_ _ _

Valor de Reactância	_ _ _ _
% de água corporal total	_ _ _ _ , _ _
% massa livre de gordura PEAPOD	_ _ _ _ , _ _
% massa gorda PEAPOD	_ _ _ _ , _ _
g massa livre de gordura	_ _ _ _ _ _ _ _
g massa de gordura	_ _ _ _ _ _ _ _
Ocorreu internação após a alta? Sim	0.Não 1. _
Onde ocorreu a internação? _____	
Qual foi o motivo da internação? _____	

ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (IFF/FIOCRUZ)

		
Título do Projeto de Pesquisa	Estudos sobre Leite Materno	
Número do CAAE:	50773615.5.1001.5269	
Número do Parecer:	1373953	
Quem Assinou o Parecer:	Ana Maria Aranha Magalhães Costa	
Pesquisador Responsável:	Maria Elisabeth Lopes Moreira	
Data Início do Cronograma: 15/12/2015	Data Fim do Cronograma: 31/08/2020	Contato Público: Maria Elisabeth Lopes Moreira

<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/visao/publico/indexPublico.jsf>

ANEXO 2 – CERTIFICADO (UNIVERSITY OF ROME TOR VERGATA)

TOR VERGATA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA



FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA- SEZIONE DI NUTRIZIONE CLINICA E NUTRIGENOMICA
DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA E PREVENZIONE
PROGRAMMA CLINICO DI TIPO "A" NUTRIZIONE CLINICA
Prof. Antonino De Lorenzo

Rome, 04th, March 2020

To whom it may concern,

I certify that YASMIN NOTABARTOLO DI VILLAROSA DO AMARAL, carried out the internship for her PhD Program – Pós-graduação em pesquisa aplicada (IFF/Fiocruz), at Section of Clinical Nutrition and Nutrigenomics, Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome Tor Vergata. She attended for a month, in February 2020.

Best regards,

Professor Antonino De Lorenzo