



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

**A ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOTIREOIDISMO MATERNO,
GANHO DE PESO GESTACIONAL, COMPOSIÇÃO
NUTRICIONAL DO LEITE HUMANO E O CRESCIMENTO DE
RECÉM-NASCIDOS**

Fernanda de Oliveira Lopes

**Rio de Janeiro
Outubro 2022**



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

**A ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOTIREOIDISMO MATERNO,
GANHO DE PESO GESTACIONAL, COMPOSIÇÃO
NUTRICIONAL DO LEITE HUMANO E O CRESCIMENTO DE
RECÉM-NASCIDOS**

Fernanda de Oliveira Lopes

Tese apresentada à Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Orientador: Fernanda Valente Mendes Soares
Co-orientadora: Danielle Aparecida da Silva

**Rio de Janeiro
Outubro 2022**

CIP - Catalogação na Publicação

Lopes, Fernanda de Oliveira.

A associação entre hipotireoidismo materno, ganho de peso gestacional, composição nutricional do leite humano e o crescimento de recém-nascidos / Fernanda de Oliveira Lopes. - Rio de Janeiro, 2022.

151 f.; il.

Tese (Doutorado Acadêmico em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2022.

Orientadora: Fernanda Valente Mendes Soares.

Co-orientadora: Danielle Aparecida da Silva.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Hipotireoidismo. 2. Leite humano. 3. Composição. 4. Ganho de peso gestacional. 5. Crescimento. I. Título.

Epígrafe

“Não é preciso ter pressa. A impaciência acelera o envelhecimento, eleva a pressão arterial e apressa a morte.

Tudo chega a seu tempo. Não se pode colher nada antes que amadureça. A fruta colhida verde é azeda ou amarga e não faz bem à saúde. Quando alguém tenta realizar algo antes do momento propício, com certeza provoca uma situação incômoda e acaba prejudicando a si próprio ou a outras pessoas.”

(Masaharu Taniguchi)

A Deus, que na sua infinita bondade, me permitiu estar aqui, e poder cada dia mais
aprender.

A minha mãe Marilena, por seu amor incondicional, apoio, compreensão, incentivo.

As minhas avós Eleir, Jandyra e Albertina, pelo amor dedicado (*in memoriam*).

Aos meus filhos pets Slap, Fofó e Flor, pelo amor gratuito que me deram nesta vida
durante sua passagem aqui na terra.

Agradecimentos

A **Deus**, pelo dom da vida e a todas as energias e forças que acredito e que me guiaram até este momento

À minha orientadora **Fernanda Valente Mendes Soares**, pela paciência, apoio e sabedoria, que iluminaram e tornaram todo esse caminho percorrido muito agradável e possível.

À minha amiga e co-orientadora **Danielle Aparecida da Silva**, pela amizade, pelo o incentivo para trilhar os conhecimentos e as descobertas sobre Leite Humano e na promoção, apoio e proteção ao aleitamento materno.

A **Raquel Ximenes Melo**, pelo carinho, atenção e muita ajuda dedicada a mim durante as coletas e análises dos dados desta pesquisa.

A **Eliane Marin de Souza Salem**, que durante o período da coleta de dados sempre que havia uma mãe elegível me passava os dados para que eu pudesse entrar em contato.

A **Janete** pela ajuda na captação das participantes no momento do cadastro na puericultura

A **Sirléia Gomes Franco**, pela ajuda e apoio durante a coleta de dados.

A Todos os **Bancos de Leite Humano** participantes da pesquisa, bem como a toda **Equipe de Profissionais** destes BLHs pelo acolhimento, colaboração e ajuda na coleta dos dados.

A **Dra Alana B Kohn**, por toda a ajuda para que essa pesquisa pudesse se realizar.

A meu amigo **Carlos Eduardo Pessanha Boller**, pela ajuda, apoio e paciência na elaboração do banco de dados, bem como pela sua amizade e de toda a sua família por mim.

Aos meus **Pais e familiares**, por sempre me incentivarem e me apoiarem em tudo.

Aos meus **Amigos do trabalho**, pela força e apoio durante todo esse tempo.

Agradeço especialmente a todas as **Mulheres e seus Recém-Nascidos** participantes deste estudo, por terem colaborado com as informações solicitadas, tornando esse estudo possível.

Resumo

Atualmente vários estudos avaliam a possível influência entre a presença de doenças maternas e os macronutrientes do leite humano. Porém, pouco se sabe sobre quais fatores do hipotireoidismo materno podem influenciar na composição do leite humano. O objetivo deste trabalho é, portanto, analisar a associação entre hipotireoidismo materno e ganho de peso gestacional na composição nutricional do leite humano e no crescimento de seus recém-nascidos. Para que fosse atingido tal objetivo, o estudo foi dividido em dois momentos. Na primeira etapa, foi realizada uma revisão sistemática a fim de avaliar a associação de doenças da tireoide na gravidez e na lactação à composição nutricional do leite humano. Foi utilizado, como referência base para busca dos dados, a PubMed, a Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), além da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde/Lilacs. Foram utilizadas as palavras-chave: ‘human milk’ AND ‘thyroid’ AND ‘composition’. Esta investigação ocorreu entre janeiro e março de 2019, não havendo delimitação por período de publicação, e resultando no encontro de 118 artigos, sendo, selecionados quatro que compõem a revisão. Foram utilizados como critérios para inclusão desses quatro artigos na revisão o fato de (a) serem artigos originais que abordassem, como resultado, a composição nutricional do leite humano em mães com problemas de tireoide e (b) as publicações serem redigidas em espanhol, inglês ou português. Embora não tenham sido elencados como critérios para inclusão na revisão, foi observado também o ano de publicação, o local (cidade/ país) analisado no estudo, o tamanho da amostra, a idade média das mulheres, o tipo de desenho, o período de avaliação do leite e seu método de análise, além de fatores de confusão controlados na análise e os principais resultados observados. Com o intuito de proceder a uma checagem mais acurada dos dados revisionais, foi trabalhado com o fluxograma ‘PRISMA’, valendo-se de sua checklist sistemática em 27 itens. Na segunda etapa da pesquisa, foi produzido um estudo de coorte pareada, realizado entre janeiro de 2021 e janeiro de 2022 com 49 lactantes e seus recém-nascidos selecionados em três hospitais com bancos de leite humano do estado do Rio de Janeiro. As lactantes participantes foram pareadas por idade, estado nutricional pré-gestacional e idade gestacional. Os dados foram coletados em dois momentos: (I) até 14 dias pós-parto e (II) entre 15 e 45 dias pós-parto. Foi aplicado um questionário, direcionado às mães, contendo perguntas abertas e fechadas (sociodemográficas, ocupacionais, antropométricos - peso, estatura e índice de massa corporal – além do tipo de parto.) e uma outra série de perguntas com foco nos recém-nascidos, inquirindo sobre idade gestacional, data e hora do nascimento, sexo, peso, comprimento, perímetro cefálico e amamentação. Foi empregado a correlação de Spearman para verificar a existência de correlação entre o valor do Hormônio estimulador da tireoide, a dose de levotiroxina utilizada e a composição nutricional dos macronutrientes do leite das nutrizes com hipotireoidismo. Foi utilizado também o ‘teste t de Student’ para avaliar as diferenças significativas entre a composição nutricional de macronutrientes do colostro/transição e leite maduro entre mulheres com e sem hipotireoidismo e o seu estado nutricional pré-gestacional. Para verificar as associações estatisticamente significativas no crescimento dos recém-nascidos, valeu-se do ‘teste do qui-quadrado’ e da ‘análise de variância’ (ANOVA). Este estudo resultou na confecção de quatro artigos: uma revisão sistemática; um estudo piloto, e duas publicações decorrentes dos materiais obtidos através da coleta de dados desta pesquisa. No primeiro artigo, foi demonstrado que dois estudos encontraram diferenças significativas na composição nutricional do leite de mães com hipotireoidismo ou sobrepeso em comparação com o leite daquelas sem hipotireoidismo. Tais estudos mostraram alterações na composição nutricional do leite humano, principalmente

concentração de gordura do leite humano. No segundo artigo, o estudo registrou que apresentaram hipotireoidismo gestacional (9,3%), 23,9% das participantes com excesso de peso. A maioria (67,4%) foi de leite maduro doado. A média do valor energético e da acidez do leite humano pasteurizado doado foi de 61,69kcal/100ml ($\pm 11,68$) e 4,53 ($\pm 1,05$) respectivamente. No terceiro artigo, foi visto que, das participantes do estudo, 22,4% apresentaram sobrepeso pré-gestacional e 57,1% ganharam peso excessivo durante a gestação. As nutrizes com hipotireoidismo tiveram uma diminuição de carboidrato tanto no leite colostro/transição, quanto no leite maduro (p-valor=0,005 e 0,050), respectivamente. O leite colostro/transição das nutrizes com hipotireoidismo e eutróficas apresentou um aumento de gordura, quando avaliadas em relação ao estado nutricional pré-gestacional (p-valor= 0,046). E, por fim, no quarto artigo, foi vislumbrado que, com relação ao crescimento dos recém-nascidos, foi observado que o perímetro cefálico e o Z score perímetro cefálico/idade apresentaram diferença estatisticamente significativa no segundo período avaliado (p-valor= 0,004 e 0,044), respectivamente. Assim, foi constatado na pesquisa que o hipotireoidismo e o estado nutricional pré-gestacional modificam a composição nutricional do leite humano, assim como, os ganhos de peso gestacional insuficientes e excessivos modificam o crescimento do recém-nascido. Verificar precocemente esses fatores pode contribuir para uma melhor oferta de leite humano e nutrição dos recém-nascidos, bem como na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, como a obesidade.

Palavras-chave: Hipotireoidismo; Doença na tireoide; Leite humano; Composição; Macronutrientes; Doença autoimune; Ganho de peso gestacional; Crescimento.

Abstract

Currently, several studies are evaluating the possible influence between the presence of maternal diseases and macronutrients in human milk. However, little is known about which factors of maternal hypothyroidism can influence the composition of human milk. The objective of this work is, therefore, to analyze the association between maternal hypothyroidism and gestational weight gain in the nutritional composition of human milk and in the growth of their newborns. In order to achieve this objective, the study was divided into two moments. In the first stage, a systematic review was carried out in order to assess the association of thyroid diseases during pregnancy and lactation with the nutritional composition of human milk. PubMed, the Virtual Health Library (VHL), as well as Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences/Lilacs were used as a reference base for data search. The keywords were used: 'human milk' AND 'thyroid' AND 'composition'. This investigation took place between January and March 2019, with no delimitation by publication period, and resulted in the meeting of 118 articles, four of which were selected to make up the review. Discretion for including these four articles in the review were the fact that (a) they were original articles that addressed, as a result, the nutritional composition of human milk in mothers with thyroid problems and (b) the publications are written in Spanish, English or Portuguese. Although they were not listed as criteria for inclusion in the review, the year of publication, the location (city/country) analyzed in the study, the sample size, the average age of the women, the type of design, the period of evaluation of milk and its method of analysis, in addition to confounding factors controlled in the analysis and the main results observed. In order to proceed out a more accurate check of the revision data, the 'PRISMA' flowchart was worked on, using its systematic checklist in 27 items. In the second stage of the research, a paired cohort study was carried out between January 2021 and January 2022 with 49 nursing mothers and their newborns selected from three hospitals with human milk banks in the state of Rio de Janeiro. Participating nursing mothers were matched by age, pre-gestational nutritional status and gestational age. Data were collected at two moments: (I) up to 14 days postpartum and (II) between 15 and 45 days postpartum. A questionnaire was applied, aimed at mothers, containing open and closed questions (sociodemographic, occupational, anthropometric - weight, height and body mass index - in addition to the type of delivery.) and another series of questions focused on newborns, inquiring about gestational age, date and time of birth, sex, weight, length, head circumference and breastfeeding. Spearman's correlation was used to verify the existence of a correlation between the value of thyroid-stimulating hormone, the dose of levothyroxine used and the nutritional composition of the macronutrients in the milk of nursing mothers with hypothyroidism. The 'Student t test' was also used to assess the significant differences between the macronutrient composition of colostrum/transition and mature milk between women with and without hypothyroidism and their pre-pregnancy nutritional status. To verify the statistically significant associations in the growth of newborns, the 'chi-square test' and the 'analysis of variance' (ANOVA) were used. This study resulted in the creation of four articles: a systematic review; a pilot study, and two publications resulting from the materials obtained through the data collection of this research. In the first article, it was demonstrated that two studies found significant differences in the nutritional composition of the milk of mothers with hypothyroidism or overweight compared with the milk of those without hypothyroidism. Such studies showed alterations in the nutritional composition of human milk, mainly human milk fat concentration. In the second article, the study recorded that they had gestational hypothyroidism (9.3%), 23.9% of the participants were overweight. The majority (67.4%) was donated mature

milk. The average energy value and acidity of donated pasteurized human milk was 61.69kcal/100ml (± 11.68) and 4.53 (± 1.05) respectively. In the third article, it was seen that, of the study participants, 22.4% were overweight pre-pregnancy and 57.1% gained excessive weight during pregnancy. Nursing mothers with hypothyroidism had a decrease in carbohydrates both in colostrum/transition milk and in mature milk (p-value=0.005 and 0.050), respectively. The colostrum/transition milk of nursing mothers with hypothyroidism and eutrophic presented an increase in fat, when evaluated in relation to the pre-gestational nutritional status (p-value= 0.046). And, finally, in the fourth article, it was envisioned that, regarding the growth of newborns, it was observed that the head circumference and Z score head circumference/age showed a statistically significant difference in the second period evaluated (p-value = 0.004 and 0.044), respectively. Thus, it was found in the research that hypothyroidism and pre-gestational nutritional status modify the nutritional composition of human milk, as well as insufficient and excessive gestational weight gains modify the growth of the newborn. Checking these factors early can contribute to a better supply of human milk and nutrition to newborns, as well as to the prevention of chronic non-transmissible diseases, such as obesity.

Key-words: Hypothyroidism; Thyroid disease; Human milk; Composition; Macronutrients; Autoimmune disease, Gestational Weight Gain, Growth.

SUMÁRIO

Introdução.....	17
1. Justificativa.....	19
2. Objetivo Geral.....	21
3. Objetivos Específicos.....	21
4. Referencial Teórico.....	22
5. Hipótese.....	48
6. Método.....	49
7. Resultados.....	61
7.1 Artigo 1 - Do Thyroid Diseases during Pregnancy and Lactation Affect the Nutritional Composition of Human Milk?	62
As doenças da tireoide durante a gestação e lactação afetam a composição nutricional do leite humano? (Publicado na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia em Novembro/2020).	
7.2. Artigo 2 – Perfil físico-químico, calórico do leite humano doado em bancos de leite humano e ganho de peso gestacional das doadoras com disfunção na tireoide.	70
<i>Physical-chemical and caloric profile of human milk donated in human milk banks and gestational weight gain in donors with thyroid dysfunction</i>	

7.3. Artigo 3 - Associação do hipotireoidismo materno e do estado nutricional pré-gestacional na composição nutricional do leite humano: estudo de coorte. 82

Association of maternal hypothyroidism and pre-pregnancy nutritional status in the nutritional composition of human milk: a cohort study.

7.4. Artigo 4 - Associação entre o ganho de peso de gestacional e a presença do hipotireoidismo materno no crescimento dos lactentes: estudo de coorte. 101

Association between gestational weight gain and the presence of maternal hypothyroidism in the growth of infants: a cohort study.

8. Considerações Finais.....	120
9. Referências bibliográficas.....	123

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	140
Apêndice 2 – Questionário	143

LISTA DE ANEXO

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (IFF/Fiocruz).....	148
Anexo 2. Produção Científica Doutorado Publicado.....	151

LISTA DE TABELA E FLUXOGRAMAS

Métodos

Fluxograma 1: Fluxo do processo de captação das puérperas e da coleta de dados, momento 1 e 2 das análises 55

Fluxograma 2: Etapas do procedimento da coleta do Leite Humano e procedimentos com as amostras de leite humano. 56

ARTIGO 1 As doenças da tireoide durante a gestação e lactação afetam a composição nutricional do leite humano? 62

Fluxograma 1.a.: Flow of the selection process for selected articles – preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Prisma) 65

Chart 1 Exclusion criteria, method used to evaluate the composition of human milk, and milk phase analyzed in selected studies on maternal thyroid disease and its influence on the nutritional composition of human milk 66

Chart 2 Type of study, confounding factors, and main results found in selected studies on maternal thyroid disease and its influence on the nutritional composition of human milk 66

ARTIGO 2 Perfil físico-químico, calórico do leite humano doado em bancos de leite humano e ganho de peso gestacional das doadoras com disfunção na tireoide. 70

Tabela 1 - Características sociodemográficas, do pré-natal e do parto das doadoras de leite humano com disfunção na tireoide 80

Tabela 2 - Características físico-químicas, energética e da lactação do leite humano doado por mulheres com disfunção na tireoide (n= 46). 80

Tabela 3 - Avaliação das características físico-químicas e do perfil energético do leite humano doado por mulheres com disfunção na tireoide em relação ao ganho de peso gestacional (n= 46). 81

ARTIGO 3 Associação do hipotireoidismo materno e do estado nutricional 82

pré-gestacional na composição nutricional do leite humano: estudo de coorte.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, do pré-natal e parto das nutrizes com e sem hipotireoidismo - Rio de Janeiro, 2021 (n=49). 96

Tabela 2 - Correlação entre o TSH e a levotiroxina com a composição nutricional dos macronutrientes do leite colostro/transição e maduro das nutrizes com hipotireoidismo - Rio de Janeiro, 2021. 98

Tabela 3 - Comparação da composição nutricional dos macronutrientes do leite colostro/transição e maduro entre as nutrizes com e sem hipotireoidismo - Rio de Janeiro, 2021. 99

Tabela 4 - Comparação da composição nutricional dos macronutrientes do leite colostro/transição e maduro entre as nutrizes com e sem hipotireoidismo em relação ao estado nutricional pré-gestacional - Rio de Janeiro, 2021. 100

ARTIGO 4 Associação entre o ganho de peso de gestacional e a presença do hipotireoidismo materno no crescimento dos lactentes: estudo de coorte. 101

Tabela 1 - Características sociodemográficas, pré-natal e parto das nutrizes participantes - Rio de Janeiro, 2021 (n=49). 116

Tabela 2 - Características maternas e do parto entre os grupos de ganho de peso gestacional insuficiente e adequado; insuficiente e excessivo; adequado e excessivo Rio de Janeiro, 2021 (n=49). 117

Tabela 3 - Características dos lactentes com relação à alimentação e crescimento entre os diferentes grupos de ganho de peso gestacional com até 14 dias e com 15 até 45 dias de vida - Rio de Janeiro, 2021. 118

Tabela 4 - Características dos lactentes com relação à alimentação e ao crescimento, na presença ou não do hipotireoidismo materno com até 14 dias e com 15 até 45 dias de vida - Rio de Janeiro, 2021. 119

Lista abreviatura

BLH	Banco de Leite Humano
CGSCAM	Coordenação-Geral de Saúde da Criança e Aleitamento Materno
DAIT	Doenças tireoidianas autoimunes
DAT	Drogas Antitireoidianas
EBBS	Estratégia Brasileirinhas e Brasileirinhos Saudáveis
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HLA	Human Leucocyte Antigen (Antígeno Leucocitário Humano)
HTs	Hormônios da tireoide
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IHAC	Iniciativa Hospital Amigo da Criança
LH	Leite humano
OLH	Oligossacarídeos do Leite Humano
OMS	Organização Mundial de Saúde
Pnaisc	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança
QI	Quociente de inteligência infantil
RN	Recém-nascido
Se	Selênio
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TPO	Peroxidase da tireoide
TRH	Hormônio liberador da tirotrofina
TSH	Hormônio estimulador da tireoide

Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 300 milhões de pessoas têm disfunção na tireoide. Dentre as alterações endócrinas mais comuns da glândula tireoide, temos o hipotireoidismo (GOLDFEDER, 2010). Estima-se uma prevalência em torno de 7% em todo o mundo, com maior predominância em mulheres em idade reprodutiva (CHAKER, 2017; KOYYADA & ORSU, 2020). Quando observamos as prevalências do hipotireoidismo no Brasil, ela é de 6,2% nas mulheres (OLMOS *et al.*, 2015; BENSENOR, 2019). Reduzindo o foco e olhando especificamente para o período gestacional, a prevalência de hipotireoidismo no mundo é de até 3% (DONG & STAGNARO-GREEN, 2018).

Um estudo de coorte observou que níveis mais altos do hormônio estimulador da tireoide (TSH) materno e níveis mais baixos T4 no início da gravidez estão associados a um maior índice de massa corporal pré-gestacional e ganho de peso, com associações mais fortes presentes para ganho de peso no início da gravidez (COLLARES *et al.*, 2017). A obesidade é um problema de saúde pública que afeta 13% da população geral, dentre estes (15%) são mulheres (OMS, 2018) e esta pode estar relacionada com distúrbios no sistema endócrino, com repercussões clínicas na função da glândula tireoide (DUNTAS; BIONDI, 2013; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ; ALVAREZ; FERNØ; NOGUEIRAS *et al.*, 2014).

A composição do leite humano é dinâmica e varia de acordo com alguns fatores, alimentação materna, hora do dia, idade do bebê ou manejo do leite (como armazenamento), por exemplo. Assim, compreender a composição do leite humano fornece uma ferramenta importante para o manejo da alimentação infantil, particularmente de recém-nascidos de alto risco.

Estudos têm observado que a composição nutricional do leite humano (LH) de mães com excesso de peso apresenta alterações no teor de gorduras, proteínas e carboidratos (BZIKOWSKA-JURA, 2018; LEGHI *et al*, 2020; SIMS *et al*, 2020). Os mecanismos pelos quais o excesso de peso materno pode influenciar na composição do LH são particularmente relevantes, visto que essas modificações vão interferir tanto no crescimento, quanto na deposição de gordura durante os primeiros meses da infância (LEGHI *et al*, 2020). Além disso, o excesso de peso pré-gestacional aumenta o risco de vários desfechos maternos e perinatais adversos, tais como: hipertensão, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, complicações na gravidez, parto prematuro e mortalidade.

O LH oferece benefícios fisiológicos, com quantidades adequadas de nutrientes, fatores imunológicos que conferem como a primeira vacina passiva da criança, além de benefícios psicológicos e afetivos, o ato de amamentar é o momento de entrega e aproximação da mãe e filho (LAWRENCE & LAWRENCE, 2022). Estudo comprova que o LH protege contra algumas infecções e contribui para a redução da mortalidade infantil (REBELO, 2022).

Com o objetivo de verificar o conhecimento já existente sobre as doenças da tireoide na composição nutricional do leite humano, uma revisão sistemática realizada com quatro (4) artigos em 2019 verificou diferenças na composição nutricional do leite, principalmente em relação à maior concentração da gordura em mães com hipotireoidismo ou excesso de peso (LOPES, 2020).

Ainda que seja amplo o leque de estudos epidemiológicos que discutam os benefícios do leite humano sobre a saúde infantil, ainda são escassos os trabalhos, a níveis nacional e internacional, que avaliem o efeito das doenças da tireoide sobre o conteúdo nutricional do LH e, conseqüentemente, a saúde do bebê. Esta é, pois, a proposta deste estudo.

1. Justificativa

O leite humano é o alimento mais apropriado à alimentação do recém-nascido a termo e pré-termo, pois é um fluido dinâmico e cuja composição se modifica ao longo do dia e do período de lactação de modo a proporcionar os nutrientes necessários ao crescimento da criança e grande quantidade de elementos bioativos que modulam seu desenvolvimento, além de criar um elo muito importante entre mãe e bebê (VICTORA *et al*, 2016; dos SANTOS, 2018; BRASIL, 2019).

O hipotireoidismo durante a gestação, quando mal controlado, pode estar associado a complicações na gravidez e atrasos no desenvolvimento do feto e no peso corporal do RN (OLIVEIRA; MALDONADO, 2014; LEE & PEARCE, 2022). Na lactação, os efeitos que o hipotireoidismo pode causar estão ganhando cada vez mais atenção. Concentrações adequadas dos hormônios tireoidianos são importantes para a produção de leite em resposta à prolactina (VASS *et al*, 2022). Além disso, o impacto do hipotireoidismo materno nas alterações dos componentes do leite e no estado nutricional do RN devem ser levados em consideração.

O conhecimento da influência do hipotireoidismo, bem como do estado nutricional da lactante sobre a composição nutricional do LH, é de extrema importância como estratégia para promoção da amamentação, do direcionamento do leite humano doado ao recém-nascido (RN) prematuro de risco, do acompanhamento individualizado e educação nutricional das nutrizes.

Partindo do pressuposto de que pode existir variação na composição nutricional do LH, torna-se necessário realizar estudos para avaliar os fatores que podem estar envolvidos nesse processo, como por exemplo, os hormônios tireoidianos.

O interesse por esta temática emerge da rotina da minha atuação como nutricionista em um Banco de Leite Humano instalado em um hospital universitário com maternidade de alto risco. Na assistência diária a mulheres que buscam apoio na fase de lactação e a outras que se tornam doadoras de leite humano, surge então a inquietude de avaliar se há diferença na composição nutricional entre o leite humano coletado de mulheres saudáveis e daquelas diagnosticadas com hipotireoidismo.

Dadas estas inquietações, este estudo então, visou compreender os distúrbios do sistema endócrino materno, principalmente o hipotireoidismo podem interferir na composição nutricional e conseqüentemente na qualidade do LH doado, e assim contribuir com protocolos de atendimento clínico para identificação e monitoramento de indicadores que possam ser incorporados pelo Sistema Único de Saúde, gerando conhecimento na área de cuidado materno-infantil com ampliação do número de pesquisas em áreas prioritárias, por exemplo.

2. Objetivo Geral

Avaliar a associação entre hipotireoidismo materno, a composição nutricional do leite humano e o crescimento dos seus lactentes.

3. Objetivo Específico

- Realizar uma revisão sistemática sobre hipotireoidismo materno e composição nutricional de leite humano.
- Comparar a composição nutricional entre os leites de lactantes com e sem hipotireoidismo.
- Comparar o crescimento e o estado nutricional dos bebês filhos de lactantes com e sem hipotireoidismo.
- Avaliar o ganho de peso gestacional de lactantes com e sem hipotireoidismo.

4. Referencial Teórico

4.1. Políticas de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno

O primeiro Banco de Leite Humano (BLH) do Brasil foi implantado em outubro de 1943, no então Instituto Nacional de Puericultura, conhecido atualmente como Instituto Fernandes Figueira (IFF). O seu principal objetivo era coletar e distribuir LH visando atender os casos considerados especiais, como prematuridade, problemas nutricionais e alergias a proteínas heterólogas (ALMEIDA, 1992).

A partir de 1985, ocorre uma quebra de paradigma com o desenvolvimento do Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno, e os BLHs passaram a assumir um novo papel no cenário da saúde pública brasileira, transformando-se em elementos estratégicos para as ações de promoção, proteção e apoio à amamentação (BRASIL, 2008).

A Rede de bancos de leite humano (rBLH), desde então, passou a ser construída de maneira progressiva, sustentada pelos trabalhos de pesquisa e de desenvolvimento tecnológico, voltados para otimização das condições operacionais dos BLHs (BRASIL, 2008). Esse novo modelo permitiu uma grande expansão e hoje temos a maior rede mundial de bancos de leite humano. Atualmente, temos 223 BLHs em todo território nacional (rBLH, 2022).

Embora a importância do aleitamento seja amplamente divulgada, os índices de aleitamento materno continuam abaixo do esperado. Assim, com o intuito de fortalecer a política pública de saúde voltada para o incentivo ao aleitamento materno, o Ministério da Saúde do Brasil, entre as décadas de 70 e 90, frente à alta incidência de mortalidade infantil, à desnutrição e às baixas taxas de aleitamento materno exclusivo, investe em programas de incentivo, promoção e proteção ao aleitamento materno (BRASIL, 2017).

Temos em 1981 a implantação do Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno, por meio do Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição em convênio com o Fundo das Nações Unidas para a Infância, com o intuito de se elevar as taxas de aleitamento materno (BRASIL, 2017), além da criação de seis braços estratégicos ajudando no resgate do aleitamento materno exclusivo em nosso país. As estratégias adotadas, dentre elas temos a implantação da iniciativa hospital amigo da

criança (IHAC) no Brasil em 1992 e a criação dos BLHs em diversas cidades brasileiras (BOSI; MACHADO, 2005) contribuíram muito para a implantação do referido programa.

Em 2012, com a elaboração da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (Pnaisc), fruto de um amplo e participativo processo de construção coletiva, liderado pela Coordenação-Geral de Saúde da Criança e Aleitamento Materno (CGSCAM) do Ministério da Saúde, e com apoio conceitual e metodológico da Estratégia Brasileirinhas e Brasileirinhos Saudáveis (EBBS) sendo uma Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Crianças Saudáveis do IFF, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (PENELLO; LUGARINHO, 2013), o Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno fortaleceu-se ainda mais.

As políticas públicas de aleitamento materno do Brasil, historicamente, vêm trabalhando sob a ótica da promoção, proteção e apoio à mulher, com início na gestação, considerando as vantagens da amamentação para a criança, a mãe, a família e a sociedade, constituindo-se em prioridade para o País (ESPIRITO SANTO & MONTEIRO *et al*, 2017).

No ano de 2016, o Brasil teve estas políticas públicas destacadas, por sua abrangência e resultados, em um artigo publicado pela revista Lancet, analisando dados sobre aleitamento materno em 153 países. Sendo citado como exemplo de país com uma política de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno, com amplo leque de ações e programas dirigidos simultaneamente para três níveis de intervenção: estrutural/cultural (campanhas de mobilização social, medidas legislativas trabalhistas e de controle do mercado etc.), serviços (de saúde, locais de trabalho etc.) e individual (suporte de profissionais diretamente à mulher que amamenta) (ROLLINS; BHANDARI; HAJEEBHOY; HORTON *et al.*, 2016). A oferta deste rol abrangente de ações explicaria o fato de o Brasil estar apresentando melhora nas suas taxas de aleitamento materno, ao contrário de países como a China, onde estariam tais índices estariam diminuindo.

4.2. O Leite Humano

O LH é um fluido de composição altamente complexa e dinâmica de nutrientes para o crescimento infantil, consistindo principalmente de gordura, carboidratos e proteínas, além de minerais, vitaminas e outros nutrientes. Com os avanços da pesquisa

a partir da década de 70, o leite humano se torna uma fonte inesgotável de descobertas quanto a sua composição, cada relatório ou estudo acrescenta uma pequena peça ao complexo quebra-cabeça dos nutrientes que compõem o leite humano (LAWRENCE & LAWRENCE, 2022), apresentando-se na quantidade e qualidade ideal para garantir o crescimento e desenvolvimento saudável da criança durante os seis primeiros meses de vida (WORLD HEALTH; UNICEF, 1989; AKRÉ, 1994; SECTION ON, 2012).

O LH tem sua composição se modificando ao longo do período pós-parto para atender as necessidades nutricionais e imunológicas do lactente a cada idade e situação (BALLARD; MORROW, 2013; ANDREAS *et al.*, 2015; PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016; RUIZ *et al.*, 2017). Vários fatores estão relacionados às mudanças na composição do leite, entre os quais se destacam: idade gestacional do nascimento, período de lactação, fase de uma mesma mamada e alimentação materna (BRASIL, 2003; CAMELO JÚNIOR; HECK, 2007). Verifica-se que, na idade gestacional, o LH produzido por lactantes de RNs pré-termo se diferencia das de a termo, pois apresentam características específicas, que o torna perfeitamente adequado às necessidades desses RNs (BRASIL, 2003).

Desse modo, não existe técnica capaz de reproduzir artificialmente os efeitos completos e dinâmicos que estão presentes no LH (SILVA, *et al.*, 2014), os “fatores bífidos”, por exemplo, que vão proteger a imunidade do bebê, visto que o LH, através dessas bactérias, modula a microbiota intestinal que tem relação com a tireoide (AKRÉ, 1994). Especificamente para os bebês pré-termos, o LH pode trazer mais algumas vantagens, pois suas propriedades nutritivas e imunológicas favorecem a maturação gastrointestinal.

De acordo com alguns estudos, o leite produzido por mães cujos RNs são pré-termos, com menos de 37 semanas, apresenta mais concentração de proteínas, calorias, lipídios, sódio, lactoferrina e imunoglobulina A (IgA), e menos de lactose, cálcio e ferro (HIBBERD; BROOKE; CARTER; HAUG *et al.*, 1982; COUTINHO, 2001; FEFERBAUM; QUINTAL; ARAÚJO, 2005; BAUER; GERSS, 2011). Essas concentrações mais elevadas disponibilizam a estes RNs suplemento nutricional efetivo ao longo do primeiro mês de lactação e depois vai diminuindo ao longo da lactação em função da queda na velocidade de crescimento dessa criança (BARROS, 1984; NASCIMENTO; ISSLER, 2003). Calvano (2005) ainda acrescenta que, tanto o colostro quanto o leite maduro de pré-termo apresentam elevadas concentrações de agentes

antimicrobianos que estimulam a maturação imune e intestinal, além de serem eficientes na proteção contra enterocolite necrosante (ECN) e sepse tardia em RNs pré-termo. Essas diferenças são de suma importância, pois visam atender às necessidades nutricionais deste RN prematuro.

As vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis presentes no LH suprem todas as necessidades do lactente (WORTHINGTON-ROBERTS, 1986; MOURA, 2005), porém mudanças na dieta materna podem acarretar alteração no teor dessas vitaminas no leite (WORTHINGTON-ROBERTS, 1986; CARMO *et al.*, 2004; SILVA, 2008).

De acordo com MORGANO *et al* (2005), fatores étnicos e genéticos, a alimentação materna e o período de lactação também podem influir na variação das concentrações de minerais do leite. Carmo *et al.* (2004) afirmam que, embora em quantidades menores, os minerais encontram-se em uma forma altamente biodisponível, tendo importante função, visto que atuam como componentes estruturais em tecidos bem como cofatores essenciais de diversas enzimas e moléculas fisiológicas.

Um dos fatores que podem acarretar mudanças na composição do lho, é o período de lactação, que define-se por colostro, transição e maduro, estabelecido a partir da data do parto (DAL BOSCO, 2010).

O colostro é a secreção láctea produzida a partir do terceiro trimestre da gestação e pode durar de 5 (GIUFFRIDA *et al.*, 2016; CAO *et al.*, 2017) a até 7 dias pós-parto (MUNBLIT *et al.*, 2016). Possui coloração amarelada devido ao seu elevado conteúdo de carotenoides, dez vezes maior do que o presente no leite maduro. Contém também mais proteínas, vitaminas lipossolúveis e minerais, principalmente sódio, potássio, cloro, zinco, e menos gordura e carboidrato do que o leite maduro. Esse quantitativo vai, perfeitamente, ao encontro das necessidades e reservas do RN. Contém um sabor ligeiramente salgado, facilita o estabelecimento da flora intestinal predominantemente bífida e com efeito laxativo, ajudando na eliminação do mecônio, auxiliando, assim, na prevenção da icterícia neonatal (SARNI; VITOLO; LOPEZ; LA TORRE *et al.*, 1992; LAWRENCE, 1996; PENNA; NICOLI, 2001; NOVAK; ALMEIDA; VIEIRA; LUCIANA, 2001; BRASIL, 2003).

O colostro oportuniza uma adaptação fisiológica do RN à vida extraútero, tem cerca de 67 kcal a cada 100 mL sendo produzido em pequenos volumes de 2 a 20 mL por mamada, distribuídos em cerca de 5,7 g/100 mL de lactose, 2,9 g/100 mL de

lipídios e 2,3 g/100 mL de proteínas. Possui elevadas concentrações imunoglobulinas (IgA, IgG e IgE, sendo que IgA representa 90%), ajudando a proteger contra vírus e bactérias (VALDÉS; SÁNCHEZ; LABBOK, 1996; DAL BOSCO, 2010).

O leite de transição é assim chamado, pois, sua composição intermediária entre colostro e leite maduro, produzida do 7º ao 14º dia pós-parto (WHO, 2009) apresenta maior volume e composição menos variável que o colostro (LAURINDO *et al.*, 1991; LAWRENCE, 1996). Durante essa fase, ocorre uma diminuição progressiva de proteínas e imunoglobulinas, enquanto aumentam as concentrações de lactose, gorduras e calorias totais do leite (LAWRENCE, 1996).

O leite maduro é produzido após o 15º dia pós-parto (Giuffrida *et al.*, 2016; Cao *et al.*, 2017), assim como nas outras fases já descritas, também apresenta uma composição variável ao longo da lactação, contendo vitaminas A, D e B6, cálcio, ferro e zinco, entre outros componentes (LAMOUNIER; VIEIRA; GOUVÊA, 2001; CALIL; FALCÃO, 2003). Essa variação depende de mulher para mulher, do horário do dia, início e final da produção de cada mama, das necessidades do bebê, das condições de saúde materna, das condições socioeconômicas, da idade gestacional e paridade (BRASIL, 2003; CAMELO JÚNIOR; HECK, 2007). Nos primeiros seis meses de amamentação, a lactante produz de 700 a 900 mL/dia de leite maduro e, a partir desse período, a produção pode atingir 600 mL/dia. Como o leite maduro tem uma quantidade maior de lipídios ($\cong 4,2$ g/100 mL), proporciona ao lactente um valor calórico mais elevado, de aproximadamente 70 Kcal/100 mL, sendo, a lactose e proteínas fornecidas por esse leite, distribuídas em valores médios de 7,3 g/100 mL e 0,9 g/100 mL, respectivamente (VALDÉS; SÁNCHEZ; LABBOK, 1996).

4.2.1. Composição do Leite Humano

O LH apresenta aproximadamente 87% de água em sua composição, preenchendo as necessidades hídricas do lactente desde o seu nascimento até sexto mês de vida. Os 13% que restam completar seus componentes nutricionais formam uma combinação de elementos que se mostram fundamentais para o crescimento e desenvolvimento infantil, distribuídos em 7% de carboidratos (incluindo de 1 a 2% de oligossacarídeos), 4% de lipídeos e 1% de proteína, e todos eles se encontram dispostos nas seguintes frações: emulsão, suspensão e solução (BRASIL, 2008; CAMELO JÚNIOR; HECK, 2007; BOQUIEN, 2018).

A fração emulsão é composta pelos constituintes lipossolúveis: gordura, óleos, vitaminas, pigmentos e alguns ácidos graxos livres. Os constituintes lipossolúveis, em sua maioria, estão presentes na forma de glóbulos, envoltos por uma membrana fosfolipoprotéica. Essa membrana é a mesma da célula alveolar da glândula mamária, e é responsável pela estabilidade da emulsão, essa é a fração do leite mais difícil para o RN retirar do seio materno e é a que faz o RN ganhar peso (ALMEIDA, 1999; BRASIL, 2008).

Já fração suspensão é constituída de micelas de caseína, formadas por subfrações como a κ -caseína, γ -caseína, α -caseína, α_1 -caseína, entre outras. A quase totalidade do cálcio e do fósforo presentes no LH encontra-se ligadas às micelas de caseína (ALMEIDA, 1999; SILVA, 2004; BRASIL, 2008).

A fração solução engloba água, que é o constituinte em maior quantidade no LH, assim como os demais componentes hidrossolúveis: as proteínas do soro, os sais minerais e os carboidratos e a maior parte dos imunobiológicos presentes no LH (ALMEIDA, 1999; SILVA, 2004; BRASIL, 2008).

Nutrient	Human milk (per 100 mL)		
	Colostrum	Transitional	Mature
Water (g)	88.2	87.4	87.1
Protein (g)	2.0	1.5	1.3
Fat (g)	2.6	3.7	4.1
Carbohydrate (g)	6.6	6.9	7.2
Energy (kcal)	56	67	69
Total nitrogen (g)	0.31	0.23	0.20
Saturated fatty acids (g)	1.1	1.5	1.8
Monounsaturated fatty acids (g)	1.1	1.5	1.6
Polyunsaturated fatty acids (g)	0.3	0.5	0.5
Cholesterol (mg)	31	24	16
Total sugars (g)	6.6	6.9	7.2
Na (mg)	47	30	15
K (mg)	70	57	58
Cd (mg)	28	25	34
Mg (mg)	3	3	3
P (mg)	14	16	15
Fe (mg)	0.07	0.07	0.07
Cu (mg)	0.05	0.04	0.04
Zn (mg)	0.6	0.3	0.3
Cl (mg)	–	86	42
Mn (mg)	Trace	Trace	Trace
Se (μ g)	–	2	1
I (μ g)	–	–	7
Retinal (μ g)	155	85	58
Carotene (μ g)	135	37	24
Vitamin D (μ g)	–	–	0.04
Vitamin E (μ g)	1.30	0.48	0.34
Thiamin (mg)	Trace	0.01	0.02
Riboflavin (mg)	0.03	0.03	0.03
Niacin (mg)	0.1	0.1	0.2
Trypt/60 (mg)	0.7	0.5	0.5
Vitamin B6 (mg)	Trace	Trace	0.01
Vitamin B12 (μ g)	0.1	Trace	Trace
Folate (μ g)	2	3	5
Pantothenate (mg)	0.12	0.20	0.25
Biotin (μ g)	Trace	0.2	0.7
Vitamin C (mg)	7	6	4

Source: Adapted from Emmett and Rogers (1997).

Figura 1- Composição química do leite humano em diferentes estágios da lactação
Fonte: Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology (2014)

4.2.2. Carboidratos

Os carboidratos têm características suas no LH, sendo que cada espécie de mamífero apresenta um padrão específico. No LH, a fração de carboidratos é composta essencialmente por lactose em aproximadamente 87% e oligossacarídeos nitrogenados em aproximadamente 12% (PETERSON; CHEAH; GRINYER; PACKER, 2013).

A lactose é o carboidrato mais abundante do LH, sendo um dissacarídeo composto por galactose e glicose, cuja concentração no LH maduro varia entre 60 e 80g/L (BALLARD; MORROW, 2013). Constitui uma importante fonte de energia para o lactente, pois fornecendo cerca de 40% da energia total do LH (GROTE; VERDUCI; SCAGLIONI; VECCHI *et al.*, 2016), ela também auxilia na absorção de minerais, como o cálcio, pelo lactente (GRENOV; BRIEND; SANGILD; THYMAN *et al.*, 2016). Sua concentração no colostro é ao redor de 5,3 g/dl, elevando-se para 7 g/dl no leite maduro. Os outros carboidratos em menor concentração são glicose (14 mg/dl), galactose (12 mg/dl), oligossacarídeos complexos (500 a 1200 mg/dl).

A galactose é um dos açúcares encontrados nos glicolipídios localizados no encéfalo, nos tecidos nervosos e na bainha de mielina. Já os OLH, em função de sua ligação ao ácido siálico, fazem estimulação do desenvolvimento neurológico dos lactentes, indo assim, além dos efeitos prebióticos como Calvano (2005) afirma que os OLH também auxiliam na proteção da saúde por meio da seleção de lactobacilos e bifidobactérias, os quais são benéficos ao organismo humano, protegendo-o contra a colonização de microrganismos patogênicos (MOURA, 2005; CALVANO, 2005). Alguns oligossacarídeos aderem aos receptores localizados nas células das membranas da mucosa da faringe, impedindo a aderência de certas bactérias patogênicas que ali se multiplicam (GOLDMAN *et al.*, 1986).

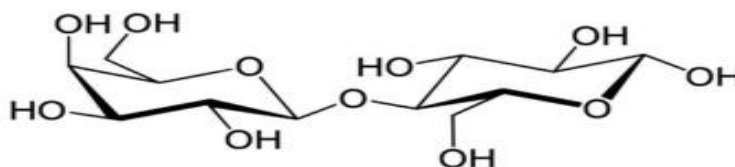


Figura 2: Estrutura química da lactose. A galactose (esq.) e a glicose (dir.) são ligadas por uma ligação b1-4.

Fonte: Dinâmica da composição do leite humano e suas implicações clínicas, 2018.

Os OLHs fazem parte da fração de carboidratos e são o terceiro componente sólido mais abundante no LH. Os OLHs são sintetizados a partir da lactose podendo ser alongados por unidades de dissacarídeos lacto-N-biose ou N-acetilactosamina. Esses compostos são constituídos por glicose, galactose, N-acetilglucosamina, fucose (ligada em α 1-2, α 1-3 ou α 1-4), e ácido siálico ligado em α 2-3 ou α 2-6 (BODE, 2012). Já foram identificadas mais de 150 estruturas distintas de OLH. Contudo, cerca de 20% desse total possui estruturas representativas de aproximadamente 90% da composição total de OLH (URASHIMA *et al.*, 2018; BODE, 2019).

Os OLHs são compostos majoritariamente não digeríveis e resistentes à ação gástrica e somente pequena parcela é absorvida no intestino delgado (ENGFER *et al.*, 2000). Alguns estudos descreveram a presença de OLH em fluidos corporais infantis, como urina e fezes, comprovando essa resistência. Adicionalmente, foram também encontrados OLH no soro e no plasma de crianças, provavelmente relacionados à ação sistêmica desses compostos no organismo infantil (GOEHRING *et al.*, 2014; RUHAAK *et al.*, 2014; UNDERWOOD; GAERLAN *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2015).

As concentrações de OLH podem variar segundo idade gestacional ao nascimento (pré-termo ou a termo) e estágio de lactação, além de fatores genéticos e fatores ambientais. Alguns estudos observaram que o leite de mães de crianças pré-termo apresentou maiores concentrações de OLH do que o leite de mães de crianças a termo (GABRIELLI *et al.*, 2011; AUSTIN *et al.*, 2019). Adicionalmente, as concentrações totais de OLH encontradas no colostro (20 a 25g/L) foram maiores quando comparadas ao leite maduro (5 a 15g/L) (THURL *et al.*, 2017; MCJARROW *et al.*, 2019).

Originalmente identificado como o “fator bifidus” no leite humano, os OLHs foram reconhecidos principalmente por seus efeitos “bifidogênicos” ou prebióticos. Contudo, desde o começo da década de 90, o acúmulo de evidências sugere que os OLHs são mais do que apenas um substrato para promover o crescimento das bactérias desejadas no intestino da criança. Como demonstrado na (Figura 3) com bebês amamentados (BODE, 2012).

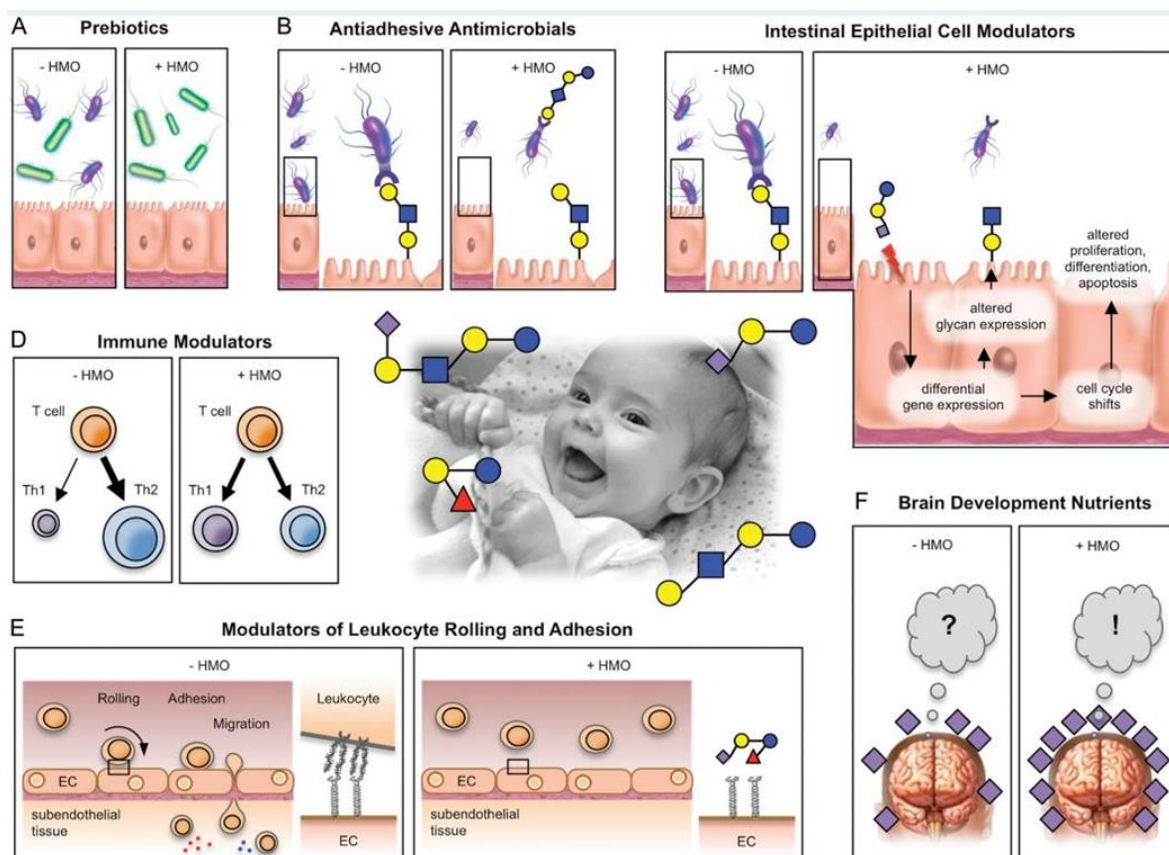


Figura 3 - Efeitos postulados dos OLHs

Fonte: Bode (2012), os OLHs podem beneficiar o bebê amamentado de várias maneiras diferentes são elas: (A) OLHs são prebióticos que servem como substratos metabólicos para bactérias benéficas (verde) e fornecem a elas uma vantagem de crescimento sobre patógenos potenciais (roxo). (B) OLHs são antimicrobianos antiaderentes que atuam como iscas de receptor de glicano solúvel e evitam a fixação de patógenos. (C) OLHs afetam diretamente as células epiteliais intestinais e modulam sua expressão gênica, o que leva a mudanças nos glicanos da superfície celular e outras respostas celulares. (D) OLHs modulam a produção de citocinas de linfócitos, potencialmente levando a uma resposta Th1 / Th2 mais balanceada. (E) Os OLHs reduzem as interações célula-célula mediadas pela selectina no sistema imunológico e diminuem a rolagem de leucócitos nas células endoteliais ativadas, podendo levar à redução da infiltração e ativação de leucócitos na mucosa. (F) OLHs fornecem ácidos siálicos (Sia) como nutrientes potencialmente essenciais para o desenvolvimento do cérebro e cognição. (Foto da coleção pessoal do autor).

Outra característica sobre os OLHs é que, de forma geral, a diversidade de OLH está associada ao ganho de peso infantil. Um estudo realizado por Alderete *et al.*, (2015) mostrou que a maior diversidade de OLH foi associada ao menor percentual de gordura em crianças com um mês de vida. Outra informação importante é que os OLH também são considerados importantes agentes no desenvolvimento do cérebro e da cognição (KUNZ *et al.*, 1999; SCHANLER *et al.*, 1999; NEWBURG, 2005; WANG, 2009).

4.2.3. Proteína

As proteínas do LH têm um papel importante para o crescimento e desenvolvimento das crianças amamentadas exclusivamente, sem acarretar sobrecarga renal na excreção dos solutos hidrogenados (CAMELO JÚNIOR; HECK, 2007). Como já está muito bem estabelecido, as proteínas também conferem a função de proteção imunológica, exercendo benefícios a longo e curto prazo (ILSI, 2018).

Os estudos mostram que as proteínas do LH fornecem de 6 a 7% de energia e podem ser divididas em três principais classes: proteínas do soro (60%), caseínas (40%) e as mucinas. As proteínas do soro e as caseínas, quando digeridas, proporcionam balanceamento adequado de aminoácidos para o bebê em crescimento. Já as mucinas, conhecidas como as proteínas da membrana do glóbulo de gordura do LH, contribuem apenas com um pequeno percentual do teor total das proteínas do LH. (LÖNNERDAL, 2003; SILVA, 2008; FAVARETTO; VIRCZOREK; DA SILVA; TEIXEIRA *et al.*, 2017).

Algumas proteínas que serão descritas a seguir auxiliam na digestão e na utilização de micronutrientes e macronutrientes do leite, melhorando assim a sua biodisponibilidade, como a lipase, estimulada pelo sal biliar, a amilase, a caseína, a lactoferrina, a haptocorrina e a α 1-antitripsina. Com relação à função de proteção, diversas proteínas, tais como imunoglobulinas, caseína, lisozima, lactoferrina, haptocorrina, lactalbumina e lactoperoxidase possuem atividade antimicrobiana proporcionando, desse modo, um auxílio contra agentes infecciosos, aprimoramento da função imunológica, desenvolvimento e maturação do intestino, contribuindo para a defesa dos lactentes amamentados contra bactérias e vírus patogênicos (LÖNNERDAL, 2003; ILSI, 2018).

As proteínas exercem atividade prebiótica por meio do estímulo ao crescimento de bactérias benéficas à saúde, tais como lactobacilos e bifidobactérias, que diminuem o pH intestinal, limitando, conseqüentemente, o crescimento de bactérias patogênicas. Também temos algumas proteínas e peptídeos como citocinas e lactoferrina, que têm atividades imunomoduladoras, enquanto outras se encontram provavelmente envolvidas no desenvolvimento da mucosa intestinal e de outros órgãos de RN (LÖNNERDAL, 2003).

As proteínas do LH são muito importantes para os RNs que nascem prematuramente. Principalmente quando se trata do colostro, pois o leite materno é muito rico em nucleotídeos, importantes por participarem de forma indireta na síntese proteica (EUCLYDES, 1997). Estudo mostra a importância tanto da quantidade total de proteína quanto da relação proteína/energia que os RNs prematuros recebem para seu crescimento e seu desenvolvimento (ILSI, 2018). O teor proteico do LH diminui gradativamente ao longo do período de lactação: no colostro temos aproximadamente 1,4-1,6g/dL chegando a 0,8-1g/dL após os seis meses pós-parto, sendo essa queda mais acentuada no primeiro mês da lactação (LÖNNERDAL, 2003).

No LH a concentração da proteína não é afetada pela dieta materna, mas as mães que possuem maior índice de massa corpórea apresentam maior teor de proteína e também as que produzem maior volume de leite possuem menor quantidade de proteína no LH (BALLARD; MORROW, 2013).

4.2.4. Lipídeos

O grande interesse pela presença dos lipídios no leite materno foi despertado pelos estudos de coorte de bebês amamentados que mostram um desenvolvimento neurológico e cognitivo mais avançado ao longo da vida em comparação com bebês alimentados com fórmula. Isso ocorre pela ampla variação quali-quantitativa dos lipídeos no leite humano, constituindo a maior fonte energética para o lactente (LAURINDO *et al.*, 1991; ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

Durante a lactação, a concentração de triacilgliceróis aumenta e a de colesterol e fosfolipídios diminui, na medida em que o tamanho dos glóbulos aumenta. A concentração de lipídios produzida depende de características da glândula mamária e da estimulação da lipase lipoprotéica pela prolactina; esta concentração também depende da dieta da mãe durante a amamentação (AHMED *et al.*, 2022).

O LH contém de 3 a 5% de lipídios, dentre os quais 98% são de triacilgliceróis, 1% de fosfolipídios e 0,5% de esteróis. Os lipídios são apresentados como glóbulos que possuem aproximadamente 4 µm de diâmetro, envoltos por uma membrana contendo fosfolipídios e proteínas. Cerca de 50% do valor calórico total do LH é proveniente da gordura, que é fonte de colesterol e ácidos graxos essenciais, como os ácidos linoleico e linolênico, e vitaminas lipossolúveis (ILSI, 2018).

Durante os primeiros meses de vida, a criança enfrenta um período de rápido crescimento e desenvolvimento, acumulando aproximadamente 1,4 a 1,7 kg de gordura corporal, que serve não apenas como estoque de energia, mas também como isolante térmico, além de importante função estrutural em todas as membranas plasmáticas das células do corpo e das organelas (INNIS, 2007). A gordura no leite maduro apresenta valores que podem variar entre 3 e 4 g/100 mL, enquanto que no colostro e no leite de transição essa quantidade pode variar de 1,8 a 2,9 g/100 mL e 2,9 a 3,6 g/100 mL, respectivamente (AHMED *et al.*, 2022).

A composição de ácidos graxos do LH pode variar largamente durante o dia, sendo influenciada por diversos fatores como duração da gestação, estágio da lactação, paridade e outros fatores individuais (FIDLER; KOLESTZKO, 2000; KOVÁKS *et al.*, 2005; ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015). Os ácidos graxos são, em sua maioria, de cadeia longa, com cerca de 50% de saturados e 50% de insaturados (ILSI, 2018). Sabe-se que mais de 200 ácidos graxos já foram identificados no LH, sendo que apenas 7 correspondem a cerca de 90% do total da gordura, representados pelos ácidos oleico, palmítico, láurico, linoleico, mirístico, esteárico e cáprico. Os ácidos graxos de cadeia média representam apenas cerca de 7% (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

A organização do glóbulo de gordura; a composição em ácidos graxos; o comprimento de suas cadeias; a distribuição dos ácidos graxos nas moléculas de triglicérides e atividades enzimáticas complementares são fatores que, por ação combinada, promovem uma boa digestibilidade dos lipídios do LH (CALIL; FALCÃO, 2003). Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LCPUFAs) da série n-3 e n-6 contidos no LH correspondem de 15 a 20% do total de ácidos graxos presentes (SILVA; MIRANDA JR; SOARES, 2007). Porém, devido à imaturidade hepática de RNs, especialmente pré-termo, esses são considerados essenciais para eles (SILVA; MIRANDA JR; SOARES, 2007).

Estudos mostram que além da dieta materna, as gorduras do LH podem ser originadas por via endógena ou por mobilização de estoques corporais. Porém, a dieta materna parece ser a variável mais importante nessa mudança da composição lipídica do LH e pode ter grande impacto sobre a qualidade e a disponibilidade das mesmas (FIDLER; KOLETZKO, 2000; FIDLER, SALOBIR E STIBILJ, 2001; LÓPEZ-LÓPEZ *et al.*, 2002; TINOCO *et al.*, 2007).

O lipídio oriundo da dieta materna é levado para as células do alvéolo mamário sob a forma de quilomícrons. A lipoproteína lipase, presente nessas células, decompõe o triglicerídeo em glicerol e ácidos graxos, e ambos são absorvidos na célula mamaria para serem utilizados novamente na síntese de triglicerídeos. Durante o jejum, a lipoproteína de muito baixa densidade, produzida no fígado, também transporta ácidos graxos para a glândula mamária; entretanto, esse processo ainda não é bem compreendido (ANDERSON *et al.*, 2007).

Muitas são as atribuições dos lipídios no LH, porém várias delas ainda desconhecidas: os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, principalmente o ácido docosahexaenóico e o ácido araquidônico estão associados a maior acuidade visual, a uma boa capacidade cognitiva e a um bom desenvolvimento neurológico, pois o cérebro humano em crescimento contém grande quantidade desses ácidos (CHANDRAN *et al.*, 2006; DEMMELMAIR *et al.*, 2018). Além disso, os lipídios do LH têm demonstrado inativar vários patógenos *in vitro*, incluindo estreptococos do grupo B. Isso pode sugerir que os lipídios fornecem proteção adicional contra infecções invasivas na superfície mucosa, particularmente monoglicerídeos de cadeia média (ISAACS *et al.*, 1995).

Abaixo pontuamos resumidamente quais são os principais fatores que podem contribuir para a modificação quali-quantitativa dos lipídeos do leite materno:

– Duração da lactação: o colostro possui baixas concentrações de gordura quando comparado com leite maduro e aumenta gradualmente durante a lactação. A concentração de gordura no colostro é de aproximadamente 30g/L, no leite de transição 35g/L e no leite maduro cerca de 40g/L (ILSI, 2018).

– Tempo entre as mamadas: a concentração de gordura no final da mamada é maior do que no início. Sendo assim, o volume de leite ingerido e o tempo entre as mamadas é um importante preditor da concentração de gordura no leite. Quanto maior o intervalo entre as mamadas, menor é a concentração de gordura (ILSI, 2018).

– Variação diurna: o pico de concentração de gordura no leite acontece no meio da manhã e diminui no início da noite, variando de 3 a 5 g/100 ml (ILSI, 2018).

– A dieta materna: os ácidos graxos específicos que formam a fração lipídica são sintetizados pela glândula mamária ou removidos do plasma e estas duas fontes sofrem influência da dieta. Os ácidos graxos da série ω -3 e ω -6 provenientes da dieta

são rapidamente transferidos para o LH e em dois a três dias a concentração de AG no leite reflete a ingestão materna. A glândula mamária é capaz de sintetizar ácidos graxos de cadeia média (C10:0, 12:0 e 14:0) quando a dieta materna é rica em carboidratos e pobre em gorduras para manter a concentração de triglicerídeos no leite (NOVAK; INNIS, 2011; BALLARD; MORROW, 2013).

– Pesquisas têm estudado a possível associação entre concentração de gordura no LH com etnia, idade materna, ganho de peso na gestação e peso do bebê ao nascer, mas os resultados ainda são pouco conclusivos (ILSI, 2018).

- A rotina de coleta, estocagem, processamento e armazenamento do leite humano também é outro fator que pode acarretar alterações na composição do leite humano devido as flutuações de temperatura, tipos de embalagem, manipulação realizada sem os princípios das boas práticas.

É importante apresentar a composição do leite humano e seus fatores de interferência, já que o objetivo deste trabalho é avaliar a associação entre hipotireoidismo materno e a composição nutricional do leite materno.

4.3. Métodos de Análises do Leite Humano

Um modo de garantir a oferta de macronutrientes e calorias de forma adequada a suprir as necessidades dos RNs pré-termos é analisar as amostras do LH doado ao BLH e conhecer sua oferta a um RN. Para tanto, o LH apresenta algumas formas de ser analisado, dentre elas, temos a análise do crematócrito e de aparelhos como: MilkoScan Minor e Human Milk Analyzer – MIRIS. Todas essas técnicas descritas a seguir:

a) Crematócrito

Crematócrito é a técnica analítica que permite o cálculo estimado do conteúdo energético do leite humano ordenhado (BRASIL, 2008).

Um método simples apresentado por Lucas em 1978, sendo modificado por Wang *et al.* em 1999, foi criado para estimar o teor de gordura e energia do LH, com base na centrifugação do leite em uma centrífuga de hematócrito. É uma técnica analítica que determina o teor de creme, através da separação da fração emulsão (constituintes lipossolúveis) por centrifugação, permitindo assim o cálculo do teor de gordura e do conteúdo energético do LH. É lida através do tubo capilar do hematócrito.

A técnica é rápida e barata, pode ser usada na prática clínica, na pesquisa e em estudos epidemiológicos (LUCAS; GIBBS; LYSTER; BAUM, 1978).

Estudos acerca da proporcionalidade dos constituintes do LH permitiram o estabelecimento da relação matemática entre creme, soro, gordura e conteúdo energético (LUCAS; GIBBS; LYSTER; BAUM, 1978; LIRA, 2002). A medida da quantidade de gordura existente é feita por meio de cálculos matemáticos específicos, de acordo com a fórmula abaixo, onde se determina o seu conteúdo energético.

Avaliação do teor de creme

$$\text{Coluna de creme (mm)} \times 100 \div \text{coluna total (mm)} = \% \text{ de creme}$$

Avaliação do teor de gordura

$$(\% \text{ de creme} - 0,59) \div 1,46 = \% \text{ de gordura}$$

Cálculo do conteúdo energético total

$$(\% \text{ de creme} \times 66,8 + 290) = \text{kcal/litro}$$

b) MilkoScan Minor

Equipamento que permite a determinação dos componentes do leite (gordura, proteína, lactose e sólidos totais) através da técnica da espectrofotometria infravermelho (BARBANO; CLARK, 1989). O princípio fundamental desta técnica se baseia na capacidade de absorção de radiação, em diferentes comprimentos de onda, dos grupos químicos específicos de alguns componentes do leite como gordura, proteína e lactose (BIGGS; JOHNSSON; SJAUNJA, 1986). Estabelece que a absorbância da luz por uma solução, numa determinada espessura, é diretamente proporcional à concentração de um componente (BIGGS; JOHNSSON; SJAUNJA, 1986).

Apesar de não ter sido fabricado para o uso específico com LH, o MilkoScan Minor em um estudo realizado por Vieira (2011) foi validado para analisar o LH, sendo necessário ajustar o cálculo a partir da fórmula abaixo: (VIEIRA; SOARES; PIMENTA; ABRANCHES *et al.*, 2011)

$$\text{Gordura} = \text{gordura medida no MilkoScan} + 0,634 \div 1,041$$

$$\text{Proteína} = \text{proteína medida no MilkoScan} + 0,084 \div 0,817$$

$$\text{Lactose} = \text{lactose medida no MilkoScan}$$

c) Human Milk Analyzer – MIRIS

É um instrumento analítico, que usa espectroscopia de transmissão de infravermelho médio para realizar uma determinação direta da composição nutricional do LH com base em seu conteúdo espectral (KREISSL; ZWIAUER; REPA; BINDER *et al.*, 2016). Uma camada muito fina de leite a partir da amostra (<100 µm) é exposta à radiação infravermelha. Para o cálculo de cada macronutriente, o instrumento verifica a quantidade de radiação absorvida pelos diferentes grupos funcionais em comprimentos de onda específicos, e realiza uma estimativa referindo-se à quantidade de luz infravermelha absorvida pela água destilada, no mesmo comprimento de onda (GARCÍA-LARA; ESCUDER-VIECO; GARCÍA-ALGAR; DE LA CRUZ *et al.*, 2012).

O equipamento precisa de 1 a 3 ml de LH aquecido a temperatura de 40° C e fornece a leitura de gordura, nitrogênio total, lactose, matéria seca e conteúdo de energia, no tempo de aproximadamente 1 minuto. Para calcular o teor total de energia, o aparelho utiliza a fórmula de energia total ($Kcal = 9,25 \times \text{"gordura"} + 4,40 \times \text{"nitrogênio total"} + 3,95 \times \text{"lactose"}$) (GARCÍA-LARA; ESCUDER-VIECO; GARCÍA-ALGAR; DE LA CRUZ *et al.*, 2012).



4.3.1. Métodos de ordenha do leite humano

Vários são os métodos utilizados pela mãe ou pelo profissional de saúde para a retirada do LH, os principais são: ordenha manual, ordenha com o auxílio de bomba manual e ordenha com o auxílio de bomba elétrica. Todos esses métodos serão descritos a seguir: a) Ordenha manual: é definida como a técnica de retirada do LH utilizando a mão para facilitar a extração do leite; b) Ordenha com o auxílio de bomba manual: é definida como a técnica de retirada do LH utilizando uma bomba manual (não elétrica) para facilitar a extração do leite; c) Ordenha com o auxílio de bomba elétrica: é definida como a técnica de retirada do LH utilizando uma bomba elétrica para facilitar a extração do leite.

Uma Revisão Sistemática Cochrane, relatou que o método mais adequado para a expressão do leite pode depender do tempo desde o nascimento, do objetivo da expressão e da mãe e do bebê. Intervenções de baixo custo, incluindo o início da ordenha precoce após o parto, quando não se amamenta, relaxamento, massagem, expressão com as mãos e/ou bombas de menor custo, podem ser tão ou mais eficazes, que grandes bombas elétricas em alguns resultados. Amostras pequenas, grandes desvios-padrão, pequeno número de estudos revisados e a diversidade de intervenções argumentam cautela na aplicação desses resultados além do método específico testado em contextos específicos (BECKER; SMITH; COONEY, 2016).

4.4. Sistema Endócrino – Glândula Tireoide

A tireoide é uma glândula endócrina, ricamente vascularizada e com abundante circulação linfática. Ela é especializada na produção de hormônios, seus principais hormônios secretados são a tiroxina (T4), a triiodotironina (T3) e a calcitonina (DIEHL; BRANDÃO NETO, 2016), os dois primeiros tem a função de controlar o crescimento, o metabolismo e o desenvolvimento corporal, desempenhando funções na produção de proteínas estruturais, enzimas e outros hormônios (GOLDFEDER, 2010), porém o papel mais importante desses hormônios é a estimulação do metabolismo, porque em geral eles aumentam o metabolismo das proteínas, dos lipídeos e dos carboidratos (GOLDMAN, 2009).

Para que ocorra a síntese e a função adequada dos hormônios da tireoide (HTs), são requeridos muitos micronutrientes como iodo, selênio (Se) e zinco. Outras substâncias também provenientes da ingestão de alimentos podem influenciar no

funcionamento da tireoide, dentre as quais os glicosinolatos, o glúten, as isoflavonas e os flavonoides (TRIGGIANI; TAFARO; GIAGULLI; SABBÀ *et al.*, 2009).

4.4.1. Doenças na tireoide

De modo geral, tanto o hipofuncionamento, quanto o hiperfuncionamento da tireoide são mais comuns em mulheres do que em homens. As doenças tireoidianas autoimunes (DAIT), consideradas como modelo das doenças autoimunes órgão-específicas (PRUMMEL; STRIEDER; WIERSINGA, 2004), afetam de 2% a 5% da população geral, em especial mulheres adultas e idosos (WANG; CRAPO, 1997); (TUNBRIDGE; VANDERPUMP, 2000) e são determinadas pela perda da autotolerância imunológica e alterações funcionais e morfológicas da glândula. Vários fatores estão envolvidos no desenvolvimento das disfunções tireoidianas causado possivelmente pela combinação de fatores genéticos relacionados ao sistema antígeno leucocitários humanos (HLA) e ambientais, mas a identificação e o papel de cada um desses fatores de suscetibilidade ainda não estão bem definidos (COLLINS; GOUGH, 2002), (WEETMAN, 2003); (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2015).

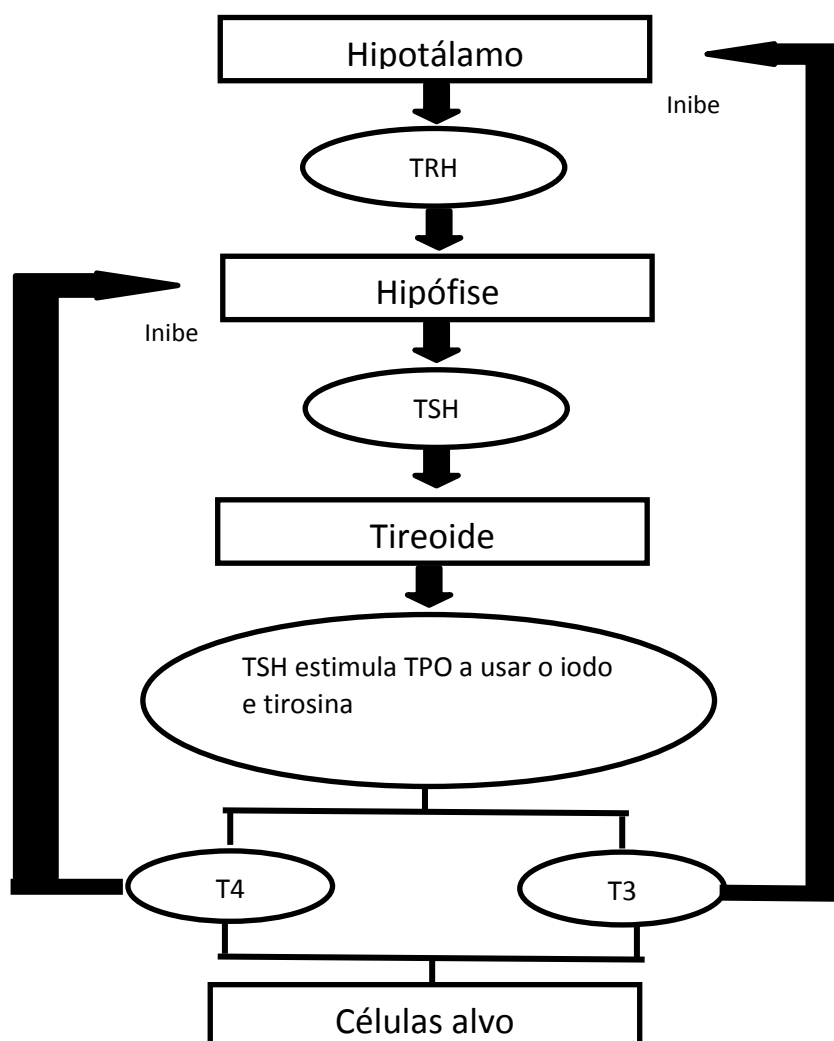


Figura 4. Produção dos hormônios tireoidianos

Legenda: TRH: hormônio liberador de tireotrofina; TSH: hormônio estimulador da tireoide; TPO: peroxidase da tireoide; T4; T3.

Fonte: adaptado de Goldfeder (2010).

Aproximadamente 90% dos hormônios secretados pela glândula tireoide são de T4 e apenas 10% de T3, sendo este o hormônio bioativo. Contudo, considerável quantidade de T4 é convertida em T3 nos tecidos periféricos, sendo ambos funcionalmente importantes (DEAN, 2012). As funções desses dois hormônios são qualitativamente as mesmas, mas diferem quanto a velocidade e intensidade de ação. O T3 é cerca de quatro vezes mais potente que o T4, mas está presente no sangue em quantidades muito menores e persiste por menos tempo que o T4 (DEAN, 2012).

Muitas doenças autoimunes melhoram durante a gravidez e pioram no período pós-parto. A disfunção da tireoide no pós-parto, é de natureza autoimune, acontece com frequência, mesmo em mulheres sem história anterior de doença na tireoide. Tem sido levantada a hipótese de que as citoquinas, produzidas pela mãe, feto ou placenta, inibem a resposta imunológica durante a gravidez e que a redução subsequente nas citoquinas inibitórias, no período pós-parto, permite a exacerbação ou a expressão da doença autoimune (MULDER, 1998).

Estudo mostra que o selênio que é um micronutriente essencial para a síntese de selenoproteínas que exercem papel importante na síntese, metabolismo e ação dos hormônios tireoidianos; (KOHRLER; JAKOB; CONTEMPRE; DUMONT, 2005). A deficiência de Se foi associada com bócio e com hipoecogenicidade da tireoide, aspectos característicos da tireoidite de Hashimoto, enquanto a suplementação com Se parece modificar a resposta imune, reduzindo significativamente os títulos de a TPO e a ecogenicidade tireoidiana em pacientes com tireoidite autoimune (GÄRTNER; GASNIER; DIETRICH; KREBS *et al.*, 2002). Recentemente, observou-se que a suplementação de Se durante a gestação reduziu a incidência de disfunção tireoidiana e de hipotireoidismo pós-parto entre as gestantes com títulos positivos de anticorpo antiperoxidase tireoidiana (NEGRO; GRECO; MANGIERI; PEZZAROSSA *et al.*, 2007).

Mais um fator relacionado é a concentração de iodo na dieta, pois ele exerce um fator exógeno como modulador do processo de autoimunidade tireoidiana (ROSE; RASOOLY; SABOORI; BUREK, 1999). Uma ingestão de iodo adequada é essencial

para a síntese dos hormônios tireoidianos e conseqüentemente a função tireoidiana normal; entretanto, em geral, sua deficiência atenua, enquanto o excesso de iodo acelera a indução de tireoidite autoimune em indivíduos geneticamente suscetíveis (KONNO; MAKITA; YURI; IIZUKA *et al.*, 1994; ROSE; RASOOLY; SABOORI; BUREK, 1999; RUWHOF; DREXHAGE, 2001; LAURBERG; PEDERSEN; KNUDSEN; OVESEN *et al.*, 2001; ZOIS; STAVROU; SVARNA; SEFERIADIS *et al.*, 2006; TENG; SHAN; TENG; GUAN *et al.*, 2006; PAPANASTASIOU; VATALAS; KOUTRAS; MASTORAKOS, 2007).

Outro micronutriente que também está envolvido e contribui para a função adequada do metabolismo tireoidiano é o zinco, pois esse mineral desempenha papel importante no sistema endócrino e está relacionado tanto com a síntese quanto com a ação dos hormônios tireoidianos. Algumas pesquisas mostram que o zinco atua sobre o hipotálamo, sendo necessário para a síntese do TRH, por meio de um processo regulado pela carboxipeptidase, enzima dependente de zinco, que converte pré-TRH em pró-TRH (Figura 5) (BALTACI; MOGULKOC; BELVIRANLI, 2013; MAHMOODIANFARD; VAFA; GOLGIRI; KHOSHNIAT *et al.*, 2015).

Ainda sobre as funções do zinco, este oligoelemento contribui para a síntese do TSH na hipófise, participando da ativação dos hormônios tireoidianos por meio da conversão de T4 a T3 por ser cofator das deiodinases tipo 1 e 2, faz parte da estrutura dos receptores de T3, além de atuar como fator de transcrição essencial para a expressão de genes codificantes de proteínas envolvidas na produção de HTs (BARRA; VELASCO; PESSANHA; CAMPOS *et al.*, 2004; BRANDÃO-NETO; SATURNINO; LEITE; DE MEDEIROS ROCHA *et al.*, 2006; ERTEK; CICERO; CAGLAR; ERDOGAN, 2010; GIRAY; ARNAUD; SAYEK; FAVIER *et al.*, 2010; BALTACI; MOGULKOC; BELVIRANLI, 2013).

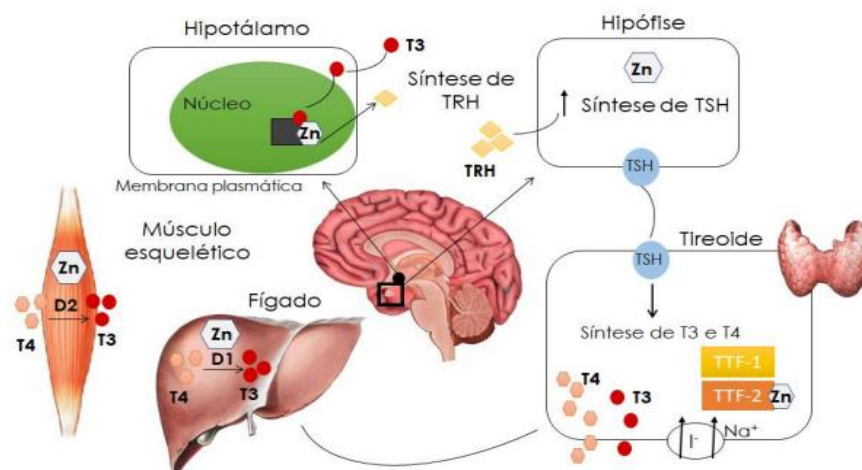


Figura 5- Participação do zinco no metabolismo dos hormônios tireoidianos.

Fonte: Adaptado de Severo *et al.* (2016).

Legenda: D1: Deiodinase tipo 1; D2: Deiodinase tipo 2; I-: Iodeto; Na+: Sódio; T3; T4; TRH; TSH; TTF-1: Fator de transcrição da tireoide 1; TTF-2: Fator de transcrição da tireoide 2; Zn: zinco. O T3 se liga aos seus receptores no hipotálamo estimulando a síntese de TRH. O TRH estimula a síntese e liberação de TSH nas glândulas pituitárias. O TSH estimula a síntese dos hormônios tireoidianos T3 e T4. Os hormônios tireoidianos são liberados na corrente sanguínea e em seguida transportados para tecidos como fígado e músculo esquelético onde o T4 sofre desiodação por D1 ou D2, respectivamente.

Hipotireoidismo e hipertireoidismo são duas das disfunções da glândula tireoide que causam uma série de alterações no organismo humano

a) **Hipotireoidismo**

O hipotireoidismo é definido como um estado clínico crônico resultante da quantidade insuficiente ou ausência de hormônios da glândula tireoide T3 e T4, para suprir uma função orgânica normal, sendo responsável por várias alterações corporais, como: obesidade, dislipidemias, infertilidade, doenças cardiovasculares e até mesmo algumas neoplasias (SANTINI; MARZULLO; ROTONDI; CECCARINI *et al.*, 2014; CHAKER *et al.*, 2017; GUGLIELMI *et al.*, 2018). Ressalta-se, no entanto, que a dieta é um dos fatores de risco para o surgimento e o agravamento do hipotireoidismo (GOLDFEDER, 2010).

O hipotireoidismo é tido como uma das doenças endócrinas mais comuns. Atingindo cerca de 5% na população geral (CHIOVATO *et al.*, 2019). A função da glândula tireoide é regulada pelo TSH, que é sintetizado e segregado pela glândula pituitária anterior. Hormônios tireoidianos exercem um feedback negativo em pacientes

com um eixo hipotálamo-pituitário-tireoide intacto, assim controlam o metabolismo da glândula tireoide. A diminuição na produção de HTs estimula a secreção de mais TSH. A forma mais comum é a doença tireoidiana primária, também chamada de hipotireoidismo primário, que é uma deficiência hormonal causada pela incapacidade parcial ou total, da tireoide de produzir esses hormônios (MULLER; BERGHOUT; WIERSINGA; KOOY *et al.*, 2008; COOPER, 2012; CHAKER *et al.*, 2017).

Outra forma da doença é o hipotireoidismo subclínico que tem sido definido bioquimicamente pela presença de níveis séricos elevados do TSH ($> 5\mu\text{UI/ml}$), em face de concentrações séricas normais dos hormônios tireoidianos (HUBER; STAUB; MEIER; MITRACHE *et al.*, 2002); (SURKS; ORTIZ; DANIELS; SAWIN *et al.*, 2004); (ROMALDINI; SGARBI; FARAH, 2004); (COOPER; BIONDI, 2012; CHAKER *et al.*, 2017). O aumento dos níveis de TSH estimula a glândula tireoide a produzir mais hormônios tireoidianos e, nestes casos, enquanto houver tecido tireoidiano responsivo, ocorrerá normalização da produção hormonal tireoidiana, caracterizando assim o hipotireoidismo subclínico.

b) Hipertireoidismo

O hipertireoidismo é considerado um estado hipermetabólico decorrente do aumento na função da glândula tireoide e, conseqüentemente, aumento nos níveis circulantes dos hormônios T3 e T4 livres (BARROSO *et al.*, 2012). O hipertireoidismo é cerca de 10 vezes mais comum em mulheres. Um estudo epidemiológico demonstrou que sua prevalência se situa em torno de 2 a 3% das mulheres e 0,2% dos homens (SILVA *et al.*, 2011).

Apenas a concentração de TSH no soro não pode determinar o grau de hipertireoidismo, por isso a dosagem do T4 livre é necessária para fornecer essa informação. Nos pacientes com suspeita de hipertireoidismo clínico, a melhor conduta é dosar TSH e T4 livre séricos. O iodo é um elemento fundamental para síntese dos hormônios tireoidianos, sendo a captação de iodo um excelente indicador da função tireoidiana. Se não tratado, o hipertireoidismo pode levar a outros problemas de saúde.

c) Drogas Antitireoidianas

Drogas antitireoidianas (DAT) são amplamente utilizadas por endocrinologistas em todo o mundo para o tratamento na população em geral (MANDEL, COOPER, 2001; ABALOVICH, AMINO, BARBOUR, COBIN *et al.*, 2007; CHAKER *et al.*,

2017). Porém a preocupação de utilizar drogas no tratamento das doenças tireoidianas durante a amamentação ainda é um assunto que causa muitas dúvidas. Antigamente mulheres utilizando DAT eram aconselhadas pela maioria dos médicos a não amamentarem por medo de causar hipotireoidismo na criança (COOPER, 1987). Porém, estudos mostram que, mulheres que necessitam de reposição hormonal tireoidiana durante a amamentação podem fazê-la seguramente, pois a concentração do hormônio tireoidiano no leite é muito baixa para alterar os níveis hormonais no neonato (MATOS; AFONSO, 2003; VAN WASSENAER; STULP; VALIANPOUR; TAMMINGA *et al.*, 2002; CHAKER *et al.*, 2017).

A levotiroxina oral é o tratamento mais indicado para o hipotireoidismo, por se tratar de um fármaco de categoria A, com uma meia-vida longa (7 dias) e que é parcialmente convertido em T3 no organismo, resultando em níveis fisiológicos tanto de T3 como T4, com apenas uma dose diária. O uso da levotiroxina foi considerado seguro pela Academia Americana de Pediatria durante a amamentação, já que não foram encontradas alterações nos lactentes cujas mães fazem uso da droga (WARD; BATES; BENITZ; BURCHFIELD *et al.*, 2001; NAVA-OCAMPO; SOLDIN; KOREN, 2004; CHAKER *et al.*, 2017). Existe alguma incerteza quanto à dose que deve ser utilizada, sendo normalmente baseada na opinião do especialista (ABALOVICH; VÁZQUEZ; ALCARAZ; KITAIGRODSKY *et al.*, 2013).

Propiltiouracil (PTU) e metimazol (MMI) são os medicamentos antitireoidianos mais importantes para melhorar o hipertireoidismo, ambos os medicamentos suprimem a imunidade tireoidiana e diminuem a circulação de anticorpos antitireoidianos (COOPER, 1998). Alguns autores sugerem que o PTU deve ser a droga de escolha na gravidez e na lactação, porque atravessa menos a barreira placentária e é encontrada em menor quantidade no leite materno que o MMI (COOPER, 1987; MANDEL; COOPER, 2001), porém os achados de que as taxas de lesão hepáticas mais altas com o uso do PTU do que com o uso da metimazol alteraram esse entendimento (FDA, 2009). Agora, alguns especialistas recomendam que o metimazol seja considerado o medicamento antitireoidiano de escolha em nutrízes (KARRAS; TZOTZAS; KRASSAS, 2009; HUDZIK; ZUBELEWICZ-SZKODZINSKA, 2016). Porém a recomendação que temos pelo guia do MS (2014), assim como Cooper em seus estudos, é que a medicação de uso compatível com a amamentação aqui no Brasil é o PTU, já o MMI tem seu uso criterioso durante a amamentação, pois apesar de não apresentar efeitos adversos

descritos nos lactentes, a recomendação quando da utilização deste medicamento, é monitorização da função tireoidiana dos lactentes nos primeiros meses de uso pela nutriz (BRASIL, 2014).

As lactantes então que necessitam utilizar DAT no período pós-parto e que desejam amamentar, podem e devem fazê-lo (COOPER, 2005; DRUGS AND LACTATION DATABASE (LACTMED), 2006; ALEXANDER *et al.* 2017). Embora o risco de hipotireoidismo neonatal exista, seria razoável a monitorização da função tireoidiana no neonato, com determinações do TSH e T4 livre a cada duas a quatro semanas. (COOPER, 1987; MATOS; AFONSO, 2003; ALEXANDER *et al.* 2017).

4.5. Estado Nutricional Materno

O estado nutricional materno, assim como o ganho de peso gestacional, vem sendo foco atualmente de muitos estudos, não só apenas pela crescente prevalência dos seus distúrbios, mas, principalmente devido ao seu papel determinante sobre os desfechos gestacionais, que ele pode causar, dentre eles temos: crescimento fetal e o peso ao nascer (BARKER; OSMOND; GOLDING; KUH, 1989; ZADIK, 2003; GOLDSTEIN *et al.*, 2017). O estado nutricional é determinado, principalmente, pela ingestão adequadamente ou inadequadamente de nutrientes, seja em termos de micro ou macronutrientes (KRAMER, 1987; KRAMER, 2002).

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo excesso de gordura corporal resultante de balanço energético positivo que pode ser capaz de induzir o desenvolvimento de comorbidades como: o diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer e hipotireoidismo (MATHES; AYLOR; MILLER; CHURCHILL *et al.*, 2011; PARK; WILKENS; MURPHY; MONROE *et al.*, 2012; SANDHOLT; HANSEN; PEDERSEN, 2012; MOLICA; MOREL; KWAK; ROHNER-JEANRENAUD *et al.*, 2015; COLLARES *et al.*, 2017).

Os hormônios tireoidianos são importantes para regulação do equilíbrio energético por atuarem diretamente nos tecidos metabolicamente ativos, tais como o fígado, tecido adiposo, músculo esquelético, cardíaco, e, principalmente, o sistema nervoso central (DUNTAS; BIONDI, 2013); (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ; ALVAREZ; FERNØ; NOGUEIRAS *et al.*, 2014). Alguns estudos mostram valores elevados do TSH em indivíduos obesos com ou sem mudanças nas concentrações séricas dos hormônios T3 e T4 (ÁLVAREZ-CASTRO; SANGIAO-ALVARELLOS; BRANDÓN-SANDÁ;

CORDIDO, 2011); (KITAHARA; PLATZ; LADENSON; MONDUL *et al.*, 2012); (REN; JIANG; ZHANG; GUAN *et al.*, 2014); (BETRY; CHALLAN-BELVAL; BERNARD; CHARRIE *et al.*, 2015)

A prevalência da obesidade no mundo praticamente dobrou nos últimos 20 anos (HUDA; BRODIE; SATTAR, 2010). Nos países ocidentais, sua prevalência em gestantes chega a 30% (HUDA; BRODIE; SATTAR, 2010; GAILLARD; FELIX; DUIJTS; JADDOE, 2014) e segundo a OMS (2018), há uma expectativa que gestantes ganhem peso acima da faixa recomendada para seu índice de massa corporal (IMC) (OMS, 2018). Segundo uma pesquisa de base populacional para a população adulta no Brasil a prevalência de excesso de peso na população geral foi de 57,2%, destes a frequência geral de adultos obesos foi de 22,4%, sendo 22,6% de mulheres (BRASIL, 2022).

O ganho de peso gestacional (GPG) e os padrões nutricionais recomendados para esta fase têm sofrido constantes modificações em anos recentes. No Brasil foram utilizadas e adaptadas diversas recomendações para avaliação nutricional das gestantes (BARROS; SAUNDERS; LEAL, 2008; IOM *et al.*, 2009). Atualmente, porém, o ministério da saúde atualizou a curva de GPG, passando a utilizar a partir de agora a nova curva criada por KAC *et al.* (2021).

Para melhorar a saúde materna e fetal a curto e longo prazo, as evidências atuais indicam que: iniciar a gestação dentro da faixa de peso saudável, propor um estilo de vida mais saudável para as mulheres e manter um ganho de peso (GP) adequado desde o início até ao final da gestação, trazem benefícios para ambos (IOM *et al.*, 2009; DAVIES; MAXWELL; MCLEOD *et al.*, 2010; RASMUSSEN; ABRAMS; BODNAR; BUTTE; *et al.*, 2010; GOLDSTEIN *et al.*, 2017; KAC *et al.*, 2021).

Apesar de ao longo do tempo estudos terem avaliado a associação entre estado nutricional pré-gestacional e composição nutricional do LH, os estudos ainda são escassos e divergentes. Bachour *et al.* (2012), avaliaram que o grupo de mães com excesso de peso apresentaram menor concentração de proteína no LH em comparação com o grupo de mães com o peso pré-gestacional normal. Outro estudo que também avaliou o estado nutricional e a composição nutricional do LH foi o de Ballard & Morrow (2013) onde também observou que a concentração da proteína no LH pode sofrer modificação de acordo com o IMC. Já Dritsakou *et al.* (2017), observaram que

mulheres com IMC elevado no pós-parto apresentavam níveis maiores de gordura e energia no leite colostro e transição com significância estatística em ambos.

4.6. Hipotireoidismo e o Leite Humano

O hipotireoidismo regula direta ou indiretamente a transcrição nas células mamárias, regulando os níveis de hormônios circulantes, como corticosterona, prolactina e progesterona, que pode levar a uma diminuição da quantidade da síntese do leite (HAPON *et al.*, 2003), além disso, pode haver uma drástica diminuição na qualidade nutricional do leite, demonstrado pela diminuição dos triglicérides observados no meio e final da lactação e na lactose do leite no meio lactação, além de poder ter um efeito deletério na lactação, com a ejeção prejudicada do leite (HAPON *et al.*, 2007). Isso pode ser atribuído ao fato de que a prolactina promove a síntese de mRNA de proteínas do leite, como β -caseína e α -lactalbumina, e concentrações adequadas de hormônios tireoidianos são essenciais para a produção de leite em resposta à prolactina (CAPUCO *et al.*, 2008).

Estudo demonstrou que alterações histológicas do hipotireoidismo induzidas por propil-2-tiouracil são consistentes com involução precoce do tecido mamário em ratas lactantes (CAMPO VERDE ARBOCCÓ *et al.*, 2016). Também foi verificado que há um bloqueio parcial da ejeção do leite produzido por uma resposta reduzida de oxitocina à sucção, que pode levar ao acúmulo anormal de leite nos alvéolos (HAPON *et al.* 2003). Motil *et al.*, (1994), relataram que o nível plasmático de tiroxina das mães não só está positivamente correlacionado com a quantidade de produção de leite, mas também afeta a síntese de proteína do leite (VONDERHAAR & ZISKA, 1989; MOTIL *et al.*, 1994; NEVILLE *et al.*, 2002).

A Associação Americana de Tireoide recomenda o tratamento adequado com levotiroxina durante a lactação, que pode normalizar a produção de leite em lactantes hipotireoidianas com baixo suprimento de leite (ALEXANDER; PEARCE; BRENT; BROWN *et al.*, 2017). Os níveis séricos adequados de hormônio tireoidiano são necessários para uma lactação normal, melhorando a produção de leite causada pelo hipotireoidismo (GALOFRÉ *et al.*, 2012).

5. Hipótese

O leite humano de mulheres com hipotireoidismo - apresenta alteração em sua composição nutricional, interferindo no crescimento dos seus lactentes.

6. Método

6.1. Descrição da pesquisa

O presente trabalho foi realizado em dois momentos, sendo na primeira fase realizada uma revisão sistemática com elaboração de um artigo a respeito da influência do hipotireoidismo na composição do leite humano e na segunda fase foi realizado o desenvolvimento desta pesquisa com a coleta e a análise dos leites humanos doados pelas participantes do estudo nos BLHs participantes.

6.2. Nessa sessão foram abordados os métodos utilizados para a realização do primeiro momento da pesquisa - A Revisão Sistemática

Este método diz respeito ao Artigo de Revisão Sistemática publicado em Novembro de 2020 pela Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica disponível dos artigos para avaliar a associação de doenças da tireoide na gravidez e lactação com a composição nutricional do LH. As bases de dados bibliográficas foram: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/MedLine por meio do PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde / Lilacs. Através das seguintes palavras chave: (human milk) AND (thyroid) AND (composition).

Busca realizada de forma independente por dois pesquisadores, com início em janeiro e término em março de 2019, ocorrendo uma atualização da busca em novembro de 2019 para saber se haveria novos estudos para compor a revisão. Não houve delimitação por período de publicação. As palavras-chave utilizadas para a busca foram: leite humano, tireoide e composição.

A busca bibliográfica realizada resultou em 118 artigos. Sendo encontrados 101 artigos na BVS, porém após leitura do título, apenas 6 foram selecionados; 12 encontrados na base de dados PubMed, dos quais apenas 6 também foram selecionados; e cinco artigos na base de dados Lilacs, onde nenhum foi selecionado. Tendo uma seleção com 12 artigos para leitura do resumo na íntegra, dos quais cinco foram excluídos após a leitura por não possuírem associação das doenças da tireoide e composição do LH. Após leitura do resumo, sete foram selecionados para leitura na

íntegra, onde apenas três artigos foram selecionados por abordarem a temática da composição nutricional do leite humano em mães com problemas de tireoide. Os demais foram excluídos pelos seguintes motivos: estudos replicados em bancos de dados, diferentes associações temáticas entre doença tireoidiana e LH e revisão da literatura. Após esta seleção, foi realizada uma busca adicional com base nas referências bibliográficas dos artigos lidos na íntegra, para aumentar a sensibilidade e selecionar artigos não capturados na busca eletrônica; então, mais um artigo foi selecionado, resultando em um total de quatro estudos compondo a revisão. Como recomendado para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA) foi realizada uma verificação com 27 itens e um fluxograma em 4 etapas, usados para ajudar os autores a melhorar o relatório de revisões sistemáticas.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais em que foi considerada a composição nutricional do LH em mães com problemas de tireoide como resultado; artigos escritos em português, inglês ou espanhol.

Sendo os artigos selecionados comparados em relação aos seguintes itens: ano de publicação, local (país/cidade) do estudo, tamanho da amostra, idade média das mulheres, tipo de desenho, período de avaliação do leite, método de análise do LM, fatores de confusão controlados na análise e principais resultados observados.

6.3. Nessa sessão foram incluídas as informações metodológicas da segunda parte do estudo

Desenho do estudo

O estudo foi uma investigação epidemiológica observacional analítica do tipo coorte pareada, que seria conduzida em 6 (seis) Bancos de Leite Humano (BLH) existentes no Estado do Rio de Janeiro, no período compreendido entre janeiro 2021 a dezembro de 2021. Porém devido a ocorrência da Pandemia da COVID – 19, o referido estudo ocorreu em três Bancos de Leite Humano do Estado do Rio de Janeiro.

A coleta dos dados deste estudo ocorreu em dois momentos, são eles: 1) na primeira visita ao BLH ou no cadastro como doadora de leite no período de até 14 dias pós-parto e 2) com o retorno ao BLH entre 15 a 45 dias pós-parto, onde foram analisados os macronutrientes do LH coletado das lactantes com e sem problemas na tireoide e assim comparar os resultados encontrados.

Participantes do estudo

Foi composta por lactantes com hipotireoidismo controlado através de hormonioterapia em 3 (três) Bancos de Leite do Estado do Rio de Janeiro. As lactantes foram pareadas por idade, estado nutricional pré-gestacional e idade gestacional para evitar viés de confundimento.

Sendo assim no grupo controle as lactantes sem hipotireoidismo e seus lactentes foram selecionadas e pareadas com o grupo caso tendo as mesmas características de idade, estado nutricional pré-gestacional, e idade gestacional, sendo estas selecionadas no mesmo banco de leite humano que foram atendidas os casos.

A população estudada foi dividida nos seguintes grupos:

Grupo Caso→ Lactantes com hipotireoidismo e seus lactentes.

Grupo Controle→ Lactantes sem hipotireoidismo e seus lactentes.

O acompanhamento das lactantes com hipotireoidismo foi mantido de acordo com o protocolo das unidades participantes, visto que a recomendação é uma consulta no puerpério até quarenta e dois dias após o nascimento, tempo suficiente para detectar os prováveis riscos, a fim de preveni-los (BRASIL, 2012c).

Devido a Pandemia da COVID – 19 ocorreram dificuldades em conseguir participantes para pesquisa, por esse motivo, foi realizada uma amostra de conveniência das mães que buscaram os bancos de leite humano envolvidos no estudo no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2021.

Critérios de Inclusão

Foram incluídas no estudo lactantes com idade entre 18 a 45 anos, com parto e atendimento em um hospital/maternidade com BLH e seus bebês.

Critérios de Exclusão

- Lactantes HIV positivo;
- Lactentes que estavam impossibilitados de serem amamentados;
- Ser fumante;
- Faziam uso de bebida alcoólica;

- Lactantes diabéticas e hipertensas.

Fluxograma do estudo

A coleta dos dados das lactantes e seus lactentes ocorreram no BLH e só foi conduzida, a partir do momento que a pesquisadora e ou um membro selecionado da equipe e que foram treinados pelas pesquisadoras ter explicado a condução da pesquisa e ter pedido para as participantes lerem e assinarem termo de consentimento livre e esclarecido da pesquisa (Apêndice 1). Neste momento então, foi feito o preenchimento do questionário, foi realizada a coleta manual em frascos de vidro com capacidade de 90ml de pelo menos 3mL até 10mL de LH de acordo com o fluxograma 1. A coleta do LH (coloostro/transição – produzido do 1º ao 14º dia pós-parto e maduro – produzido a partir do 15º até 45º dia pós-parto) ocorreu sempre após a lactante ser perguntada qual havia sido o último horário da mamada, para que houvesse um intervalo mínimo de 40 minutos desde a última mamada, e assim foi orientada a realizar a coleta, simultaneamente, através do método de coleta manual de cada mama.

Após este momento da coleta, as amostras foram armazenadas em freezer a temperatura de -20°C até o momento do descongelamento para serem analisadas. O transporte das amostras dos BLHs até o laboratório da análise foi conduzido mantendo as condições térmicas e as condições adequadas para transporte de material biológico (DE ENGENHARIA SANITÁRIA, 1997).

Antes de cada análise, cada amostra congelada foi descongelada em banho maria e aquecida a 40°C, sendo então realizado a agitação em vortex, equipamento próprio para realizar a agitação e uniformização do LH, para a coleta de três alíquotas de 75 microlitros, com auxílio de tubo capilar, de cada uma das amostras de leite humano ordenhado e vedada uma das extremidades do capilar, sendo então dispostas na centrífuga, após 15 minutos em centrifugação, foi realizada a leitura, onde foi observado duas colunas: uma parte superior que é a coluna de creme e outra na inferior que é a coluna de soro. Logo após a leitura, os resultados foram aplicados na fórmula para o cálculo do crematócrito no item 4.4.(a).

Transcorrido a análise do crematócrito as amostras foram mantidas em banho termostático, sendo então homogeneizadas utilizando-se a técnica ultrassônica recomendada pelo fabricante, e assim logo em seguida foram analisadas através de INFRARED ANALYSIS utilizando o equipamento Miris, já validado para análise do

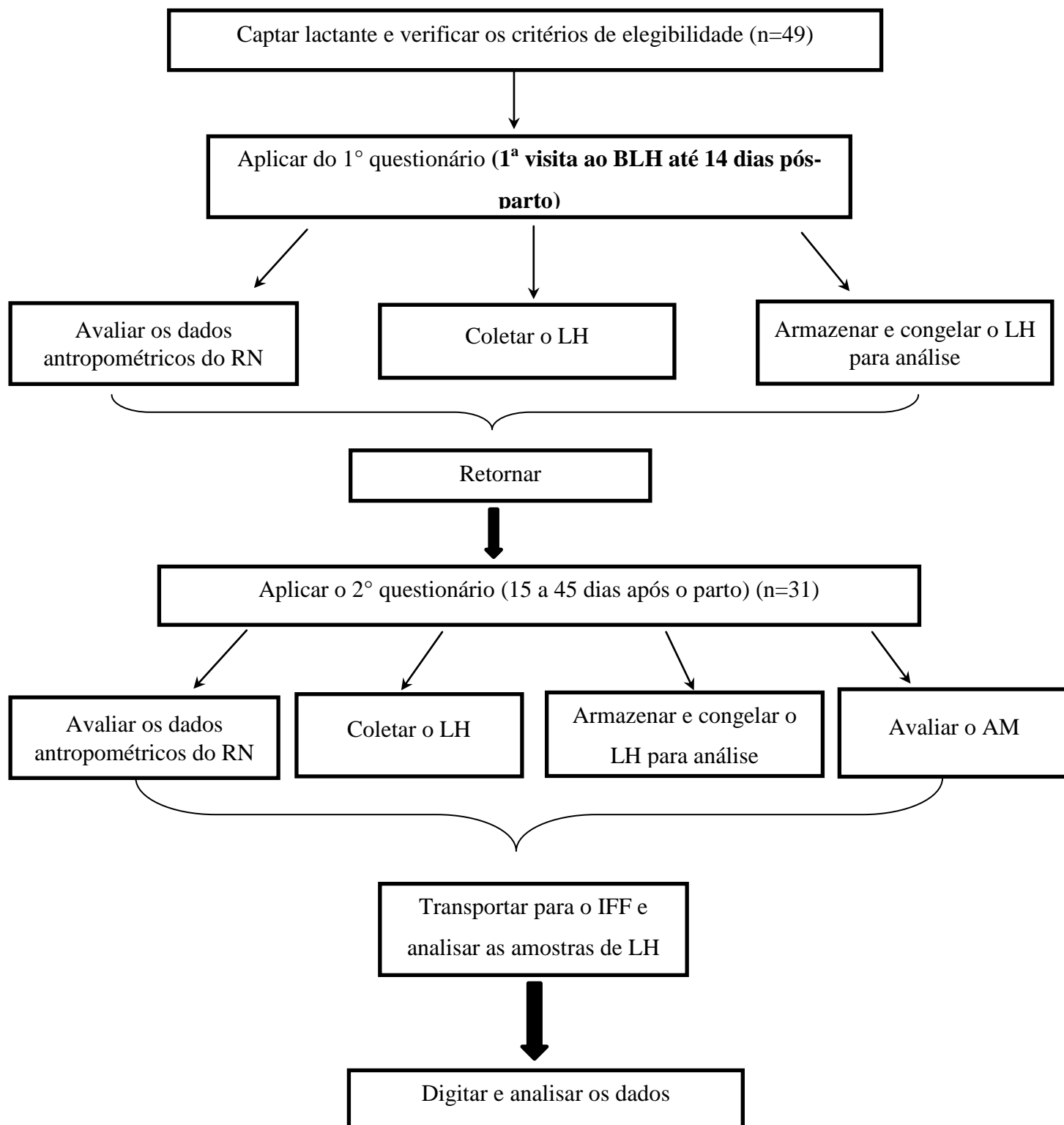
LH (GARCÍA-LARA; ESCUDER-VIECO; GARCÍA-ALGAR; DE LA CRUZ *et al.*, 2012). Os métodos de condução da pesquisa nas duas etapas de coleta e análise do LH foram iguais.

A coleta para a avaliação antropométrica dos RNs participantes também ocorreu mediante ao treinamento que todos os membros da equipe que entrevistaram as lactantes passaram. Este treinamento foi realizado pela pesquisadora para que todos os entrevistadores de todas as unidades participantes realizassem as coletas das medidas para a avaliação corporal da mesma forma, a fim de minimizar erros nas avaliações e consequentemente aumentar sensibilidade no momento de analisar os dados coletados (HABICHT, 1974). Outra forma utilizada para coletar os dados antropométricos dos RNs foi através do cartão de vacinação da criança. Com isso foi padronizado que após a entrevista e a coleta das amostras de leite das lactentes os entrevistadores realizaram as mensurações da seguinte forma:

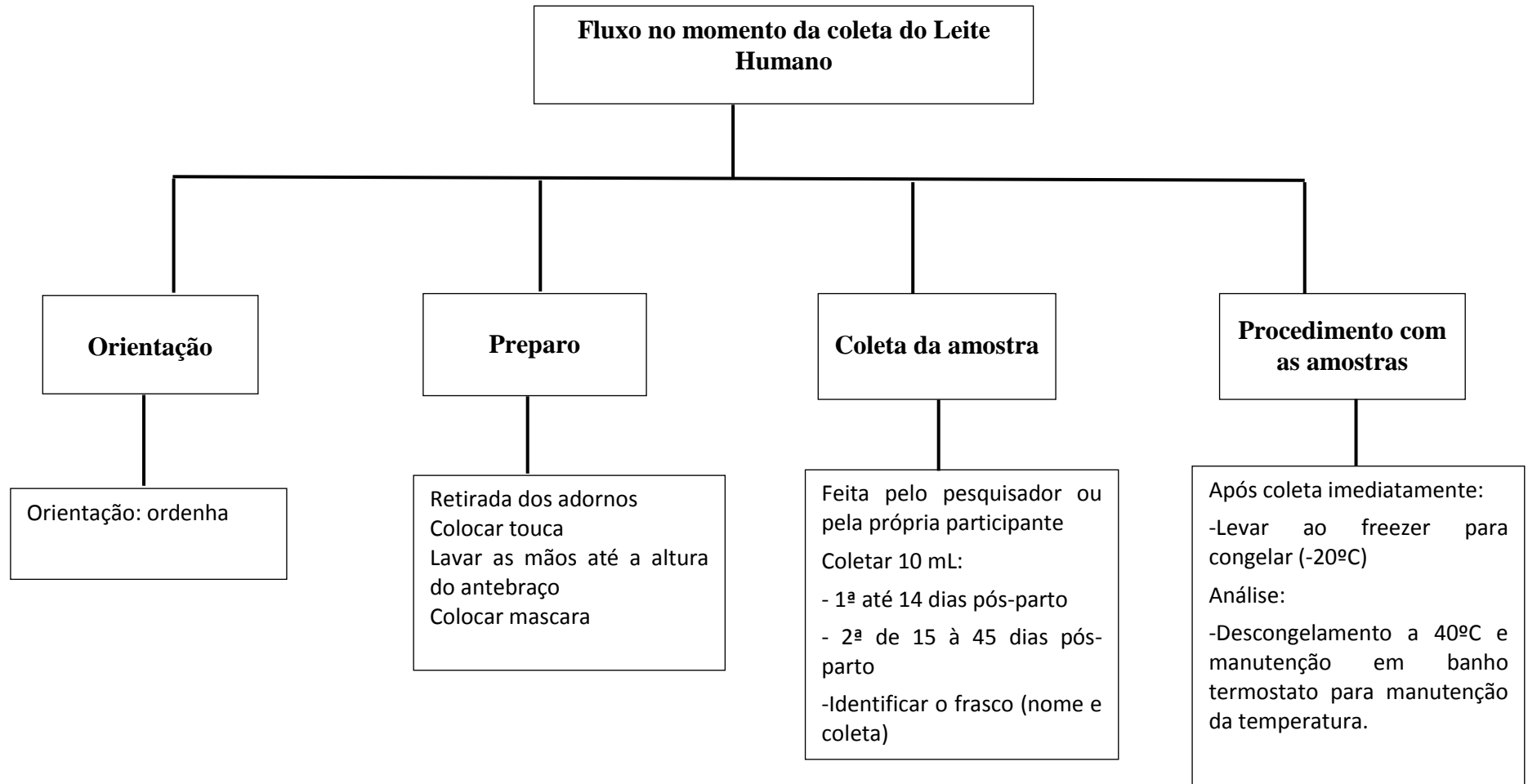
- Mensuração do peso: foi retirado a roupa e qualquer adereço que o RN estivesse, retirada da fralda, posicionado o RN na balança pediátrica, solicitado a ajuda da lactante para acalmar o RN se necessário e realizado à mensuração.
- Mensuração do comprimento: foi deitado o RN na mesa de exames ou berço comum, retirado sapatinhos ou qualquer adereço se houvesse, com auxílio da lactante, caso fosse possível, posicionado o antropômetro com a base totalmente aberta com a parte fixa voltada para a cabeça do RN e a parte móvel voltada para os pés, foi solicitado que a lactante segurasse a cabeça do RN próxima à base fixa impedindo que o RN se movesse (se houvesse possibilidade a técnica foi realizada com dois profissionais), foram estendidos os membros inferiores do RN, procedido à progressão da base móvel em direção aos pés do RN, foi verificado a medida demarcada na régua através da subida da base ao encontro dos pés do RN, e depois puxada novamente a base móvel para baixo até que ficasse livre para ser retirada da mesa.
- Mensuração do perímetro cefálico (PC): foram utilizados dois pontos de referência para aferição são eles: o osso frontal e o osso occipital; então foi levantada a cabeça do RN com uma das mãos, e com a outra foi ajustado à fita métrica em torno da cabeça, em seu maior perímetro, logo acima da sobrancelha (osso frontal/glabela), passando até a proeminência occipital (BRASIL, 2014). A leitura da medida encontrada foi obtida no ponto de encontro da fita métrica.

O questionário utilizado foi dividido em blocos, onde haviam perguntas abertas e fechadas sobre os dados maternos e do RN, a saber: sociodemográficos, ocupacionais, condições de habitação, medicamentos em uso, dados antropométricos (peso, estatura e índice de massa corporal) e tipo de parto. Dados sobre o RN, tais como data e hora do nascimento, peso, estatura (método utilizado para avaliar o crescimento do RN foi o Intergrowth-21st), idade gestacional. Dados sobre as concentrações aferidas na análise do leite (calorias, proteínas, carboidratos e lipídeos). O questionário foi utilizado para os registros dos dados da análise nos dois momentos da pesquisa. Após a primeira entrevista, ocorreu o retorno da lactante para a consulta agendada pela equipe médica para avaliação pós-parto, nesse momento foi coletado novamente o LH, dados sobre amamentação e o crescimento do RN (Apêndice 2). Porém, no segundo momento do estudo, do total de participantes que iniciaram a pesquisa, 36,7% dela não retornaram para o seu acompanhamento, acarretando a perda mais significativa para o grupo controle. A seguir está descrito o fluxograma do presente estudo (Fluxograma 1) e o fluxograma das etapas do procedimento da coleta do Leite Humano e os procedimentos com as amostras de leite humano (Fluxograma 2).

Fluxograma 1: Fluxo do processo de captação das puérperas e da coleta de dados, momento 1 e 2 da análise



Fluxograma 2: Etapas do procedimento da coleta do Leite Humano e procedimentos com as amostras de leite humano.



Variáveis do estudo

O presente estudo foi composto por variáveis das lactantes (idade, escolaridade, cor/raça, trabalho, fonte de renda, paridade, dados do pré-natal, dados sobre o parto e a assistência recebida, estado nutricional) e variáveis dos lactentes (ganho de peso/estado nutricional, sexo, amamentação). Fizeram parte também deste estudo as variáveis classificadas entre desfecho e exposição descritas a seguir:

Variável dependente

Composição do perfil de macronutrientes e valor energético do leite humano

As amostras de LH coletadas foram analisadas no laboratório de pesquisa do BLH do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. A composição nutricional dos macronutrientes (proteína, lipídeo e carboidrato) e da energia total do LH foi avaliada através da dosagem dos mesmos pela técnica da espectrofotometria, através do INFRARED ANALYSIS utilizando o equipamento MIRIS®. O referido equipamento fornece a leitura de gordura, nitrogênio total, extrato seco, lactose e o conteúdo de energia. A caloria também foi avaliada através da técnica do crematócrito, técnica utilizada rotineiramente nas análises físico-química do processo de processamento do LH nos BLHs.

A coleta do leite foi realizada pela pesquisadora ou por um membro da equipe previamente capacitada e devidamente paramentada com jaleco, touca, máscara e luvas descartáveis. A coleta foi realizada de forma manual de no mínimo 3ml até 10ml em um total correspondente ao esvaziamento total da mama da nutriz para evitar as interferências das variabilidades do leite ao longo da mamada.

Variáveis independentes

Fatores maternos

Hipotireoidismo: Para o diagnóstico do hipotireoidismo foi avaliado no ato da entrevista as análises laboratoriais do exame TSH sendo ele o padrão ouro para a avaliação da função tireoidiana e definição do diagnóstico. A lactante que apresentar TSH os valores a seguir por trimestre foi considerada com hipotireoidismo: 1º trimestre: 0,1 a 2,5 mU/L; 2º trimestre: 0,2 a 3 mU/L e 3º trimestre: 0,3 a 3 mU/L

(ALEXANDER; PEARCE; BRENT; BROWN *et al.*, 2017), importante salientar que as lactantes já apresentavam-se em tratamento através de hormonioterapia.

Estado Nutricional pré-gestacional: Para a avaliação do estado nutricional pré-gestacional da lactante foram utilizados os pontos de corte da classificação definida pela OMS, válida somente para pessoas adultas: Baixo peso < 18,5kg/m²; Peso adequado ≥ 18,5 e <25 kg/m²; Sobrepeso ≥ 25 e < 30kg/m²; Obesidade ≥ 30kg/m². O peso pré-gestacional e a estatura foram autorreferidos. Caso a mulher não soubesse tais informações, a pesquisadora orientou que as mesmas fossem observadas na caderneta da gestante.

Ganho de peso gestacional: Para a avaliação do ganho de peso gestacional, o mesmo foi calculado através da subtração do peso pré-gestacional, do peso da última consulta de pré-natal. Nos dois momentos da coleta de dados da pesquisa os pesos foram autorreferidos. Porém caso mulher não soubesse informar o peso, a pesquisadora orientou que as informações fossem verificadas na caderneta da gestante. O ganho de peso inadequado foi aquele abaixo do limite inferior ou acima do limite superior recomendado para cada categoria referente ao estado nutricional pré-gestacional.

Como este fator materno pode ser um fator de confusão foi optado por compor a análise para que minimizasse os fatores de confusão no momento de análise.

Classificação IMC pré-gestacional	IMC (kg/m ²)	Total de ganho de peso (kg)
Baixo peso	< 18,5	9,7 - 12,2
Eutrofia	≥ 18,5 e < 25	8,0 - 12,0
Sobrepeso	≥ 25 e < 30	7,0 - 9,0
Obesidade	≥ 30	5,0 - 7,2

Fonte: Brasil, 2022

Processamento de dados

Cada questionário que foi respondido pela lactante foi revisado em dois momentos: 1) no primeiro momento - logo após a coleta dos dados pelo próprio

entrevistador, 2) no segundo momento - pelo digitador em caso de dúvida ou erro no preenchimento foi esclarecido com o próprio entrevistador.

O armazenamento dos dados foi realizado por meio do programa SPSS versão 17.0. Com a conclusão da revisão os dados eram enviados ao SPSS, para compor o banco de dados. Esse procedimento foi realizado diariamente, para reduzir possíveis erros relacionados pela digitação dos questionários, como mudanças ou perda de dados. A cada quinze dias o banco de dados era avaliado quanto a qualidade dos dados e possíveis erros.

Análise estatística

O banco de dados foi construído através do programa SPSS versão 17.0. A análise dos dados também foi realizada através do mesmo programa, considerando um nível de significância estatística observada menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

Para verificar se houve diferença na composição nutricional de macronutrientes entre o colostro/transição e o leite maduro das lactantes participantes da pesquisa, foi utilizado o teste t de Student pareado e o teste de Wilcoxon para variáveis com e sem distribuição normal, respectivamente. Para a comparação da composição nutricional de macronutrientes do colostro e leite maduro entre mulheres com hipotireoidismo e sem hipotireoidismo, sobrepeso e excesso de peso, foi aplicado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney, quando a normalidade não foi verificada. Para supor a normalidade foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Para avaliar o ganho de peso gestacional relacionando às características maternas e neonatais foi realizada uma análise bivariada e para verificar associações estatisticamente significativas, foi utilizado o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas, e a análise de variância (ANOVA) para variáveis numéricas.

Aspectos Éticos

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Fernandes Figueira (CEP/IFF) com o CAAE: 40099720.0.0000.5269 (Anexo 1) para a sua realização e encaminhados para os coparticipantes.

Para a participação no estudo seguindo-se a Resolução 466/12, os dados das participantes da pesquisa somente foram colhidos mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contendo informações detalhadas da

pesquisa, bem como a identificação dos pesquisadores e instituições envolvidas, a garantia da confidencialidade das informações prestadas e de sua utilização apenas de forma agregada e sobre a não obrigatoriedade da participação no estudo e que poderiam desistir da participação no estudo a qualquer momento da pesquisa.

No que tange aos riscos desta pesquisa estão relacionados alguns itens tais como: problemas na coleta do leite que poderia causar certo desconforto, quebra de sigilo da pesquisa, vieses confundimento, desconforto também que poderia existir por parte das entrevistadas no momento da entrevista, vieses no resultado da pesquisa. No sentido de minimizar ou evitar quaisquer riscos, o pesquisador teve o cuidado de conversar em local privado e previamente com a participante, fazer a leitura total do termo de consentimento, explicar os benefícios e deixar claro que a participação não era obrigatória, deixando-as livres para se desligar da pesquisa em qualquer momento, inclusive, interrompê-la, se assim julgar necessário.

7. Resultados

A presente seção encontra-se subdividida em 4 artigos onde estão apresentados os resultados deste estudo sob a forma de artigos científicos originais.

7.1. Artigo 1 - Do Thyroid Diseases during Pregnancy and Lactation Affect the Nutritional Composition of Human Milk?

As doenças da tireoide durante a gestação e lactação afetam a composição nutricional do leite humano? (publicado na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia em 01/11/2020).

7.2. Artigo 2 – Perfil físico-químico, calórico do leite humano doado em bancos de leite humano e ganho de peso gestacional das doadoras com disfunção na tireoide.

Physical-chemical and caloric profile of human milk donated in human milk banks and gestational weight gain in donors with thyroid dysfunction

7.3. Artigo 3 – Associação do hipotireoidismo materno e do estado nutricional pré-gestacional na composição nutricional do leite humano: estudo de coorte.

Association of maternal hypothyroidism and pre-pregnancy nutritional status in the nutritional composition of human milk: a cohort study.

7.4. Artigo 4 – Associação entre o ganho de peso de gestacional e a presença do hipotireoidismo materno no crescimento dos lactentes: estudo de coorte.

Association between gestational weight gain and the presence of maternal hypothyroidism in the growth of infants: a cohort study.

7.1 ARTIGO 1

Do Thyroid Diseases during Pregnancy and Lactation Affect the Nutritional Composition of Human Milk?

As doenças da tireoide durante a gestação e lactação afetam a composição nutricional do leite humano?

Received: April 23, 2020

Accepted: August 14, 2020

Published: November, 01, 2020

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia



Do Thyroid Diseases during Pregnancy and Lactation Affect the Nutritional Composition of Human Milk?

As doenças da tireoide durante a gestação e lactação afetam a composição nutricional do leite humano?

Fernanda de Oliveira Lopes¹ Fernanda Valente Mendes Soares¹ Danielle Aparecida da Silva¹
 Maria Elisabeth Lopes Moreira¹

¹Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Address for correspondence: Fernanda de Oliveira Lopes, PhD Student, Av. Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, 22250-020, Brazil (e-mail: fernandalopesnutricionista@gmail.com).

Rev Bras Ginecol Obstet 2020;42(11):752-758.

Abstract

Objective To identify whether the effects of thyroid disease during pregnancy and lactation affect the nutritional composition of human milk.

Methods Systematic review of the scientific literature using the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/MedLine databases to evaluate the association of thyroid diseases during pregnancy and lactation with the nutritional composition of human milk. There was no delimitation by period or by language, and the searches were completed in March 2019. The following descriptors were applied: *human milk* AND *thyroid* AND *composition*, using the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) protocol for data search, selection, and extraction. The flowchart proposed for bibliographic search resulted in 12 articles and, of these, four were selected.

Results The articles elected for this review were published between 1976 and 2018. Two studies found significant differences in the nutritional composition of mothers' milk with hypothyroidism or overweight compared with the milk of those without hypothyroidism. Studies have shown that the presence of the disease led to changes in the nutritional composition of human milk, especially a higher concentration of human milk fat.

Conclusion It is extremely important that these women have continuous nutritional follow-up to minimize the impact of these morbidities on the nutritional composition of human milk.

Keywords

- ▶ human milk
- ▶ macronutrients
- ▶ composition
- ▶ thyroid gland diseases
- ▶ hypothyroidism

Resumo

Objetivo Identificar se os efeitos da doença da tireoide durante a gestação e lactação afetam a composição nutricional do leite humano.

Métodos Revisão sistemática da literatura científica por meio das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/MedLine* a fim de avaliar a associação das doenças da tireoide na gestação e na lactação com a composição nutricional do leite humano. Não houve delimitação por período nem por idioma, e as buscas foram finalizadas em março de 2019. Foram aplicados os seguintes descritores: *human milk* AND *thyroid* AND *composition*, utilizando protocolo *preferred reporting items*

received
 April 23, 2020
 accepted
 August 14, 2020

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718449>.
 ISSN 0100-7203.

Copyright © 2020 by Thieme Revinter
 Publicações Ltda, Rio de Janeiro, Brazil

License terms



Palavras-chave

- ▶ leite humano
- ▶ macronutrientes
- ▶ composição
- ▶ doenças da glândula tireoide
- ▶ hipotireoidismo

for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) para a busca, seleção e extração de dados. De acordo com o fluxograma proposto, a busca bibliográfica resultou em 12 artigos e, destes, quatro foram selecionados.

Resultados Os artigos elegidos para a presente revisão foram publicados entre 1976 e 2018. Dois estudos verificaram diferenças significativas na composição nutricional do leite de mães com hipotireoidismo ou excesso de peso em comparação ao grupo controle sem hipotireoidismo. Os estudos demonstraram que a presença da doença levava a modificações na composição nutricional do leite humano, principalmente em relação à maior concentração da gordura.

Conclusão 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.

Introduction

It is known that thyroid hormones act on the growth and development of children and adolescents, having a fundamental role in the brain development of the fetus and the newborn, in body weight.¹ At the cellular level, they participate in the positive regulation of carbohydrate, in lipid catabolism, and in the stimulation of protein synthesis in a wide variety of cells, and it acts in most tissues.² Over the years, studies have observed that among the diseases of the thyroid gland, hypothyroidism is the most common endocrine alteration, mainly in reproductive age.³⁻⁸ In Brazil, according to data from the Ministry of Health, hypothyroidism has a prevalence of 2% in the general population, being 8 times more frequent in women, with primary hypothyroidism being the main form of occurrence in almost 95% of the cases.^{7,8} Hypothyroidism may also be related to the increase in obesity, since it is characterized by excess body fat resulting from a positive energy balance capable of inducing the development of this comorbidity.⁹⁻¹²

Breastfeeding is recognized nationally and internationally as the safest and most effective method of feeding babies.¹³ Human milk (HM) consists of 87% water, 1% protein, 4% lipids, and 7% of carbohydrates (including 1-2.4% of oligosaccharides).^{14,15} It is noteworthy that human milk has its nutritional composition modified in its different phases, which are: colostrum, transition milk, and mature milk. Colostrum is a milk secretion produced from the last trimester of pregnancy and lasts until the 7th day postpartum, being a more viscous liquid with a high concentration of proteins and less fat and energy. Transitional milk, on the other hand, is produced between the 7th and 14th days postpartum, with a decrease in protein concentration, and an increase in lactose, fat, and energy levels. And we have mature milk from the 15th day postpartum, and its characteristic is a waterier secretion. Understanding the composition of HM provides an important tool for managing infant feeding, particularly for preterm babies.¹⁶

It is important to say that gestational hypothyroidism is one of the most common thyroid diseases among pregnant women and that human milk is a very important factor for child health. It is worth noting that harmful effects for both women and newborns cannot be ignored. Some studies show that gestational hypothyroidism is associated with some diseases, such

as severe preeclampsia, gestational diabetes, placental detachment, higher incidence of premature births, increased fetal mortality, slow weight gain and impaired cognitive development.¹⁷⁻²⁰ Human milk provides an important link between mothers and their babies, and the effects of hypothyroidism on lactation are gaining increasing attention.

Studies already performed reported that hypothyroidism directly or indirectly regulates transcription in breast cells, regulating the levels of circulating hormones, such as corticosterone, prolactin, and progesterone, which can cause changes in the quality and quantity of human milk synthesis.²¹ This can be attributed to the fact that prolactin promotes the synthesis of milk proteins, such as β -casein and α -lactalbumin, and adequate concentrations of thyroid hormones are essential for milk production in response to prolactin.²² Another study showed that the level of thyroxine in mothers' plasma is not only positively correlated with the amount of milk production, but also affects milk protein synthesis.²³ However, a more comprehensive analysis of macronutrients in human milk from mothers with thyroid disease still needs to be further investigated.

Although human milk has already been the subject of numerous researches, some questions still need to be clarified, among which: the relationship of maternal thyroid disease with the constituents of the nutritional composition of human milk. Given this, the present study aims, from a systematic review, to verify the impacts of diseases of the thyroid gland on the nutritional composition of human milk.

Methods

A systematic review of the available scientific literature was performed, which consisted of a retrospective research of articles to assess the association of thyroid diseases in pregnancy and lactation with the nutritional composition of HM.

The following bibliographic databases were used: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online / MedLine through PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (Virtual Health Library [VHL]) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences / Lilacs. It is worth mentioning that the search for the articles was conducted independently by two researchers, and it started in January and ended in

March 2019, with an update of the search in November 2019 to find out if there would be new studies to compose the review. For the selected studies, there was no delimitation by publication period. The following keywords were used in the search strategy: human milk, thyroid and composition.

The bibliographic search was performed according to the established strategy and resulted in 118 articles. A total of 101 articles were found in the VHL database, but after reading the title, only 6 were selected; 12 were found in the PubMed database, of which only 6 were selected; and five articles were found in the Lilacs database, none of them being selected. With that, 12 articles were selected for full summary reading, 5 of which were excluded after reading as they did not have a theme for the association of thyroid disease and HM composition. After this reading, we only selected seven manuscripts that were listed for reading in full, and then only three articles were selected that addressed the

theme of the nutritional composition of human milk in mothers with thyroid problems. The others were excluded for the following reasons: studies replicated in databases, different thematic association between thyroid disease and HM, and literature review. At this point, an additional search was made based on the bibliographic references of the articles read in full, to increase the sensitivity and to select articles not captured in the electronic search; one more article was selected then, resulting in a total of four studies to compose the present review. A checklist with 27 items and a 4-step flowchart, recommended by the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA),²⁴ were used to help authors improve the reporting of systematic reviews.

In this way, a summary of each step made in the selection process of the articles that made up this systematic review is shown in the flowchart (= Fig. 1).

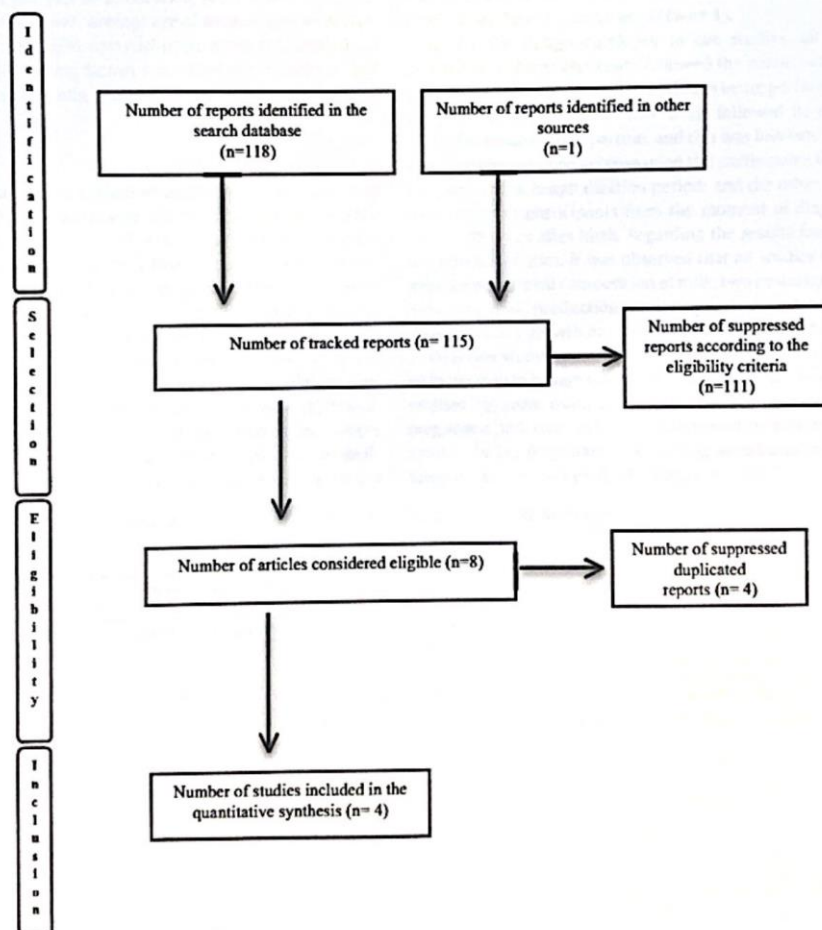


Fig. 1 Flow of the selection process for selected articles – preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Prisma).

Chart 1 Exclusion criteria, method used to evaluate the composition of human milk, and milk phase analyzed in selected studies on maternal thyroid disease and its influence on the nutritional composition of human milk

Authors	Exclusion criteria	Method used to assess the composition of human milk	Milk stage analyzed
Tyson et al. ²⁵	Uninformed	Infrared milk analyzer (IRMA)	Colostrum and mature
Kivinen et al. ²⁶	Uninformed	Gas-liquid chromatography	Colostrum
Motil et al. ²⁷	Uninformed	Kjeldahl method e adiabatic bomb calorimetry	Colostrum
Chen et al. ²⁸	Maternal diseases, fever, mastitis, or diabetes	High resolution mass spectrometry and liquid chromatography mass.	Colostrum

The following inclusion criteria were considered: original articles in which the nutritional composition of HM in mothers with thyroid problems was considered as an outcome; articles written in Portuguese, English, or Spanish.

The selected articles were compared in relation to the following items: year of publication, place (country/city) of the study, sample size, average age of women, type of design, period when the milk was evaluated, method of analysis of the HM, confounding factors controlled in the analysis, and main observed results.

Results

Through the search presented above, 4 articles published between 1976 and 2018 were selected that contemplated the nutritional composition of HM in mothers with thyroid problems. Most studies had a small number of participants, ranging from 12 to 30 lactating women. The studies were performed in North America (United States), Oulu (Finland), Beijing - Beijing (China) and South America (Chile). The population studied was aged between 16 and 35 years, and 1 article did not inform the age range of the participants.

Several techniques were used to analyze the composition of HM. Among those used in one of the studies to analyze the fatty acid content was liquid gas chromatography. The analysis of whey protein was made using high resolution mass

spectrometry, and the final concentration of whey protein was measured by the bicinconic acid (BCA) method. Regarding the analyzed human milk phases, it was observed that some studies examined colostrum milk, and others studied both colostrum and mature milk. The number of analyses of milk varied from 1 to 2 times. Only one article cited the exclusion criteria used (**Chart 1**).

As for the design employed in the studies, all were prospective cohort; one study followed the participants for 1 year, with the follow-up after discharge being performed at the participant's home. Another study followed its participants for 16 weeks postpartum, and this was followed up by nurses-midwives; one accompanied the participants during the postpartum hospitalization period; and the other study monitored the participants from the moment of diagnosis until ~ 48 hours after birth. Regarding the results found by the selected articles, it was observed that all studies evaluated the nutritional composition of milk, two evaluated data regarding milk production, and only one evaluated data regarding baby growth and maternal weight gain (**Chart 2**).

Only one study reported that the women who participated in the research were diagnosed with gestational hypothyroidism through examinations in the first trimester of pregnancy, and, thus, initiated replacement treatment (thyroxine) during pregnancy.²⁸ Regarding withdrawal of milk samples to be analyzed, 3 studies reported that they

Chart 2 Type of study, confounding factors, and main results found in selected studies on maternal thyroid disease and its influence on the nutritional composition of human milk

Authors	Year of publication	Type of study	Confounding factors	Results found
Tyson et al. ²⁵	1976	Cohort	Obesity	<ul style="list-style-type: none"> - TRH administration was not associated with changes in the percentage of protein and milk fat between groups in the postpartum period, but after the 1st and 12th postpartum weeks a significant decline in the average protein concentration was observed. - There was no difference in the weight of infants and lactating women between groups. - Lactating mothers who received TRH showed an increase in milk production
Kivinen et al. ²⁶	1979	Cohort	Age and parity	It was found that the fatty acid content of milk samples from women treated with TRH did not differ from that of normal lactating women.
Motil et al. ²⁷	1994	Cohort	Uninformed	<ul style="list-style-type: none"> - It has been found that insulin modulates the concentration of nutrients between the anabolic and catabolic aspects of mothers' protein metabolism, while thyroid hormones and cortisol modulate the partition of nutrients for milk production and protein synthesis. - It has been observed that some non-essential amino acids become limiting during lactation because of their unique contributions to milk protein synthesis.
Chen et al. ²⁸	2018	Cohort	Uninformed	The results suggest that hypothyroidism can alter the serum protein of human colostrum at the composition level, decreasing the levels of metabolic proteins and proteins of cellular structure, while increasing the levels of proteins related to the immune system, which can compromise or reflect in the health of mothers and babies.

Abbreviation: TRH, thyrotropin releasing hormone.

performed the collection after 24 hours postpartum,^{25,27,28} and 1 study performed its collection as early as 2 hours postpartum.²⁶ As for how this milk was withdrawn, a study reported that it was performed with a breast pump and manually on each breast,²⁸ one used the milk removal technique only with a breast pump and this removal occurred at the same time that the newborn was breastfeeding on the other breast.²⁷ Another study reported that the collection only occurred manually, always starting on the right breast and then moving to the left breast, withdrawing + 10 ml of previous milk.²⁵ Only one study did not report how they removed the milk for analysis.²⁶

Regarding the composition of milk, Kivinen et al.,²⁶ in their study, did not observe statistically significant differences regarding fatty acid. Motil et al.²⁷ in their study, showed that there were positive associations between the hormones thyroxine and triiodothyroxine and the amount of milk produced as well as in the composition of milk at 1, 5, and 12 months after delivery. It is worth mentioning that this was the only study that did a control in maternal nutrition, through a constant and controlled diet of proteins and energy content.

Tyson et al.²⁵ observed in their study that when assessing the weekly weight of infants in the groups of treated and untreated mothers in the first week, there was weight gain in the infants; however, when evaluating these same groups at 12 and 16 weeks, it was found that there was no difference in infant weight gain from mothers who received oral tripeptide.

Tyson et al.²⁵ evaluated that the administration of thyrotropin-releasing hormone (TRH) was not associated with changes in the composition of HM in terms of the percentage of protein and fat at birth when compared with the control group that did not receive TRH; however, when observed between the 1st and 12th weeks postpartum, there was a gradual and significant decline in mean protein concentration. Chen et al.²⁸ showed that hypothyroidism can alter the composition of whey protein in the period of colostrum. These authors also evaluated that hypothyroidism increases the levels of protein related to the immune system, which can compromise or reflect on the health of mothers and babies.

Discussion

At this moment, the main results found in the articles selected for this systematic review will be argued and highlighted, focusing on the possible effect that the thyroid disease (hypothyroidism or hyperthyroidism) has on the nutritional composition of HM. As the studies that participated in this review when analyzing their data used very different methods from each other to evaluate the composition of HM, the discussion of each one occurred separately, each being confronted with the available literature.

As reported by Tyson et al.,²⁵ there was no difference in the percentage of protein, fat, and lactose in the nutritional composition of HM until the 1st week postpartum, but from the 1st to the 12th weeks postpartum, a gradual and significant decline in the average concentration of milk protein was

observed. Supporting the study above, this decline was also observed in a study by Lönnerdal (2003),²⁹ in which he states that the protein content of HM decreases rapidly during the first month of lactation and then continues to decrease as well, only more slowly, after the first month. Another study that also corroborates the statement above was that of Bauer and Gerss (2011),³⁰ in which they found that protein levels decrease in HM in the first 4 to 6 weeks or more, regardless of the time of delivery.

The observation reported by Kivinen et al.,²⁶ in their study, that they found no change in the composition of breast milk fat, in which the main fatty acids evaluated were lauric acid (C12: 0), myristic acid (C14: 0), palmitic (C16: 0), palmitoleic acid (C16: 1), stearic acid (C18: 0), oleic acid (C18: 1), linoleic acid (C18: 2), and linolenic acid (C18: 3) it is very important for the growth and development of the newborn, since ~ 50% of the total energy intake is acquired from milk lipids during the 1st month after birth, and body fat is responsible for 35% of the weight gain of a child during the first 6 months, as several studies show.³¹⁻³³

Now, another study that made up this review showed that there was a change in the composition of whey protein in the colostrum of women with gestational hypothyroidism, in whom a decrease in the levels of metabolic proteins was observed.²⁸ This change can be justified, because the processes and pathways that mediate the metabolism of carbohydrates, lipids, and proteins are all affected by thyroid hormones in almost all tissues,³⁴ and since these hormones are galactopoietic and help to establish the metabolic priority of the mammary gland during lactation as well as in the gestation period, the body mobilizes these hormones to prepare the breast for lactation, thus worsening the proper function of the mammary glands.²²

The statement by Motil et al.²⁷ that thyroid hormones modulate the partition of nutrients for milk production, composition and protein synthesis of mature milk, as well as some non-essential amino acids becoming limiting during lactation because of their unique contributions to milk protein synthesis, and significant positive associations in the amount of milk production. A study that contrasts with the one reported above is the study by Hart et al. (1978)³⁵ with cattle whose plasma concentrations of thyroxine were inversely related to milk production. This being the only article in the present review that controlled the maternal diet for protein and energy intake, this variation makes one wonder what may be altering this process, since protein and carbohydrate are macronutrients that do not change with the maternal diet.¹⁶

It can be observed in the present systematic review, that protein was the macronutrient that showed the greatest changes in its composition, being a very important component of HM, as it acts on the growth and development of newborn's muscle mass.

The divergent results found in the studies selected for this article can be relatively explained by the methodological differences presented in each study, such as: method used in the evaluation of HM, nutritional components evaluated, lactation stage (colostrum, transition and mature), and

sample size. The limitations present in this article were: the small number of references on the topic and the lack of more current studies, leaving a very large gap in time, since in the search only one study was from the year 2018, two from the 70s and one of the 90s. Considering the above mentioned limitations, it is important that new studies are performed to evaluate the association of diseases of the thyroid gland on the nutritional composition of HM.

Conclusion

Although the studies have been disparate in several methodological aspects, it is extremely important that women have continuous nutritional and medical monitoring in the prenatal and postpartum periods to have an effective control of thyroid disease and thus minimize changes that it can cause on the nutritional composition of HM. New studies related to this theme are needed to evaluate if there are changes to other components of HM, aiming to improve even more the approach with the mother-baby binomial. It is worth mentioning that although thyroid diseases cause nutritional changes in HM, all studies and the World Health Organization are in full agreement that breastfeeding should be encouraged exclusively until the age of 6 months and complemented by 2 years or more.^{15,16}

Conflict of Interests

The authors have no conflict of interests to declare.

References

- Oliveira V, Maldonado RR. Hipotireoidismo e hipertireoidismo - Uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. *Interiência Soc.* 2014;3(02):36-44
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças. 9a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016
- Lima K, Medeiros J. Classificação dos distúrbios tireoidianos em usuários de um laboratório de análises clínicas. *J Biol Pharm Agric Manag.* 2015;10(02):68-73
- Pinheiro VP, Nunes CP. Manejo terapêutico no hipotireoidismo e gestação. *Rev Med Fam Saúde Ment.* 2019;1(01):200-213
- Soares GVD, Soares CVD, Medeiros TKF, Santos EB. Physiological disorders related to the thyroid gland: a literary review. *Res Soc Dev.* 2020;9(07):1-11. Doi: 10.33448/rsd-v9i7.4258
- Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(04):265-291. Doi: 10.1590/S0004-27302013000400003
- Lima KKR. Prevalência de distúrbios tireoidianos em um laboratório de análises clínicas de Campina Grande [monografia]. Campina Grande: Universidade Estadual da Paraíba; 2014
- Ferreira FC, Costa SHN, Costa IR. Prevalência de disfunções tireoidianas em pacientes atendidos no Laboratório Clínico do Hospital da Polícia Militar do Estado de Goiás no período de 2015 a 2016. *Rev Bras Anal Clin.* 2018;50(01):57-64. Doi: 10.21877/2448-3877.201800639
- Mathes WF, Aylor DL, Miller DR, Churchill GA, Chesler EJ, Villena FPM, et al. Architecture of energy balance traits in emerging lines of the Collaborative Cross. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300(06):E1124-E1134. Doi: 10.1152/ajpendo.00707.2010
- Park SY, Wilkens LR, Murphy SP, Monroe KR, Henderson BE, Kolonel LN. Body mass index and mortality in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort Study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(07):489-497. Doi: 10.1007/s10654-012-9695-5
- Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2(07):e37. Doi: 10.1038/nutd.2012.9
- Molica F, Morel S, Kwak BR, Rohner-Jeanrenaud F, Steffens S. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2015;113(03):553-566. Doi: 10.1160/TH14-06-0513
- Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475-490. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
- Boquien CY. Human milk: an ideal food for nutrition of preterm newborn. *Front Pediatr.* 2018;6:295. Doi: 10.3389/fped.2018.00295
- Butts CA, Hedderley DI, Herath TD, Paturi G, Glyn-Jones S, Wiens F, et al. Human milk composition and dietary intakes of breastfeeding women of different ethnicity from the Manawatu-Wanganui Region of New Zealand. *Nutrients.* 2018;10(09):1231. Doi: 10.3390/nu10091231
- Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(03):315-389. Doi: 10.1089/thy.2016.0457
- Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(02):107-113. Doi: 10.1016/j.endinu.2017.11.009
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12(01):63-68. Doi: 10.1089/105072502753451986
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105(02):239-245. Doi: 10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22
- Hapon MB, Simoncini M, Via G, Jahn GA. Effect of hypothyroidism on hormone profiles in virgin, pregnant and lactating rats, and on lactation. *Reproduction.* 2003;126(03):371-382. Doi: 10.1530/rep.0.1260371
- Capuco AV, Connor EE, Wood DL. Regulation of mammary gland sensitivity to thyroid hormones during the transition from pregnancy to lactation. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233(10):1309-1314. Doi: 10.3181/0803-RM-85
- Neville MC, McFadden TB, Forsyth I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2002;7(01):49-66. Doi: 10.1023/a:1015770423167
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(07):e1000097. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Tyson JE, Perez A, Zanartu J. Human lactational response to oral thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(04):760-768. Doi: 10.1210/jcem-43-4-760
- Kivinen S, Ylikorkkala O, Kauppila A, Timonen E, Haapalahti J. The effect of oral thyrotropin-releasing hormone on thyroid function and the composition of breast milk in puerperal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 1979;16(05):377-380. Doi: 10.1002/ij.1879-3479.1979.tb00468.x
- Motil KJ, Thotathuchery M, Montandon CM, Hachey DL, Boutton TW, Klein PD, Garza C. Insulin, cortisol and thyroid hormones modulate maternal protein status and milk production and composition in humans. *J Nutr.* 1994;124(08):1248-1257. Doi: 10.1093/jn/124.8.1248
- Chen L, Wang J, Jiang P, Ren F, Lei X, Guo H. Alteration of the colostrum whey proteome in mothers with gestational hypothyroidism. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205987. Doi: 10.1371/journal.pone.0205987

- 29 Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(06):1537S-1543S. Doi: 10.1093/ajcn/77.6.1537S
- 30 Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr.* 2011;30(02):215-220. Doi: 10.1016/j.clnu.2010.08.003
- 31 Koletzko B. Lipid supply and metabolism in infancy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998;1(02):171-177. Doi: 10.1097/00075197-199803000-00005
- 32 Innis SM. Human milk: maternal dietary lipids and infant development. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(03):397-404. Doi: 10.1017/S0029665107005666
- 33 Gao X, McMahon RJ, Woo JG, Davidson BS, Morrow AL, Zhang Q. Temporal changes in milk proteomes reveal developing milk functions. *J Proteome Res.* 2012;11(07):3897-3907. Doi: 10.1021/pr3004002
- 34 Moreno M, de Lange P, Lombardi A, Silvestri E, Lanni A, Goglia F. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives. *Thyroid.* 2008; 18(02):239-253. Doi: 10.1089/thy.2007.0248
- 35 Hart IC, Bines JA, Morant SV, Ridley JL. Endocrine control of energy metabolism in the cow: comparison of the levels of hormones (prolactin, growth hormone, insulin and thyroxine) and metabolites in the plasma of high- and low-yielding cattle at various stages of lactation. *J Endocrinol.* 1978;77(03):333-345. Doi: 10.1677/joe.0.0770333

7.2 ARTIGO 2

Perfil físico-químico, calórico do leite humano doado em bancos de leite humano e ganho de peso gestacional das doadoras com disfunção na tireoide

Physical-chemical and caloric profile of human milk donated in human milk banks and gestational weight gain in donors with thyroid dysfunction

Resumo

Introdução: O leite materno é o alimento ideal para recém-nascidos devendo ser ofertado exclusivamente até seis meses de idade. **Objetivo:** Analisar o perfil físico-químico e calórico do leite humano doado por mulheres com disfunções na tireoide. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo por meio dos registros das fichas cadastrais dos bancos de leite humano no ano de 2020. Realizada análise descritiva dos dados sendo as variáveis categóricas apresentadas por frequência absoluta, e as variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão (DP). **Resultados e Discussão:** O hipotireoidismo gestacional ocorreu em 9,3%, 23,9% das participantes apresentaram excesso de peso. A maioria (67,4%) foi leite maduro. A média do valor energético e da acidez do LHOP doado foi de 61,69kcal/100ml e 4,53 ($\pm 1,05$) respectivamente. **Conclusão:** O leite humano de doadoras com problemas da tiroide precisa ser mais analisado para verificar possíveis diferenças em sua composição.

Palavras-chave: Leite Humano; Composição nutricional; Doença na tireoide; Hipotireoidismo.

Abstract

Introduction: Breast milk is the ideal food for newborns and should be offered exclusively up to six months of age. **Objective:** To analyze the physical-chemical and caloric profile of human milk donated and gestational weight gain in women with thyroid disease. **Methods:** A retrospective study was carried out using the registration forms of human milk banks in the year 2020. A descriptive analysis of the data was carried out, with categorical variables presented by absolute frequency, and continuous variables were described as mean and standard deviation (DP). **Results and Discussion:** Gestational hypothyroidism occurred in 9.3%, 23.9% of participants were overweight. The majority (67.4%) was mature milk. The average energy value and acidity of donated LHOP was 61.69kcal/100ml and 4.53 (± 1.05) respectively. **Conclusion:** The human milk from donors with thyroid problems needs to be further analyzed to verify possible differences in its composition.

Keywords: Human Milk; Nutritional composition; Thyroid disease; hypothyroidism.

Introdução

O hipotireoidismo se destaca com a desordem mais comum da glândula tireoide¹. Estudo mostra que o hipotireoidismo na gestação está associado a problemas como: pré-eclâmpsia grave, diabetes gestacional, descolamento prematuro da placenta, maior incidência de parto prematuro, aumento da mortalidade fetal, ganho de peso lento e desenvolvimento cognitivo prejudicado². Seus hormônios atuam na regulação da prolactina e ocitocina, o que significa que alterações não controladas no funcionamento da tireoide podem de alguma forma, impactar na produção de leite.

Inúmeros estudos relatam as vantagens do leite humano para recém-nascidos, fácil digestibilidade, proteção contra infecções, redução na incidência de infecções e problemas alérgicos^{3,4}. Mas nem todos os RNs têm acesso direto ao aleitamento materno, os números de nascimentos prematuros vêm aumentando ao longo dos tempos e com isso a necessidade de ofertar LH por outras vias⁵, garantindo essas vantagens a todos os recém nascidos, amplia a necessidade de estudos sobre a composição do LH.

A composição do LH é muito variável, sendo influenciada por características específicas da nutriz⁶. A tireoide secreta hormônios que são responsáveis por controlar o crescimento, o metabolismo e o desenvolvimento corporal, aumento do metabolismo das proteínas, dos lipídeos e dos carboidratos⁷.

Os Bancos de Leite Humano (BLH) visam garantir a qualidade do LH no que se refere às características nutricionais, imunológicas e microbiológicas, para os recém-nascidos prematuros ou baixo peso^{8,9}. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil físico-químico e calórico do leite humano doado ao Banco de Leite Humano de mulheres com disfunções na tireoide.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo por meio dos registros das fichas cadastrais dos bancos de leite humano no ano de 2020. A população do estudo foi composta por doadoras atendidas em dois Bancos de Leite Humano (BLH) do estado do Rio de Janeiro no período compreendido entre janeiro a dezembro do ano de 2019.

Os dados foram coletados através das fichas de primeiro atendimento dos BLHs e das planilhas dos dados de análise físico-química do leite humano pasteurizado

(LHOP). Foi utilizado na coleta um questionário com 20 itens elaborado através do modelo da ficha de inscrição das doadoras no BLH.

As características maternas e do leite foram: idade materna; profissão; IMC pré-gestacional; ganho de peso gestacional; disfunção da tireoide; o intervalo de tempo entre o parto e o início da doação; acidez; caloria do leite doado e período da lactação.

O Cálculo do IMC foi realizado dividindo o peso pré-gestacional pela estatura materna ao quadrado (kg/m^2), sendo então classificado o estado nutricional: baixo peso ($\text{IMC} < 18,5$); eutrófico ($\text{IMC} 18,5 - 24,9$); sobrepeso ($\text{IMC} 25,0 - 29,9$); e obesidade ($\text{IMC} \geq 30,0$) segundo a WHO¹⁰.

O ganho de peso gestacional (GPG) foi calculado pela subtração do peso da última consulta do pré-natal do peso pré-gestacional e classificado como baixo, adequado ou excedente. Considerando as recomendações da nova curva adotada para população brasileira criada pelo Gilberto Kac, 2021¹¹: baixo peso, de 9,7 a 12,2 kg; eutróficas, de 8,0 a 12,0 kg; sobrepeso, de 7,0 a 9,0 kg; e obesas, de 5,0 a 7,2 kg.

A acidez titulável através do método dornic foi determinada conforme os valores aceitos pela rede brasileira de bancos de leite humano, que compreendem a faixa de 1-8° D¹². O crematócrito das amostras de leite, utilizado para avaliar o percentual de gordura total e valor energético, foi realizado com base no método padronizado, utilizando o seguinte cálculo: teor de creme: $\text{coluna de creme (mm)} \times 100 \div \text{coluna total (mm)} = \text{creme\%}$; Teor de gordura: $(\text{creme\%} - 0,59) \div 1,46 = \text{\% de gordura}$; Conteúdo energético total: $(\text{creme\%} \times 66,8 + 290) = \text{Kcal/L}$ ^{13,14}.

A disfunção na tireoide (hipotireoidismo ou hipotireoidismo gestacional) foi considerada a partir do relato da própria doadora na ficha do cadastro. Os dados dos recém-nascidos e idade gestacional também foram coletados através da ficha do cadastro. Os dados coletados foram tabulados e analisados através do software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 17.0). Para todas as análises, adotou-se um nível de significância de 0,05.

Foi realizada uma análise descritiva dos dados sendo as variáveis categóricas apresentadas por frequência absoluta, e as variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão (DP).

Resultados

Foram selecionadas 46 mulheres, pois apresentaram doença na tireoide. O hipotireoidismo gestacional ocorreu em 9,3%, 23,9% apresentaram excesso de peso. O ganho de peso gestacional excedente apresentou maior resultado (55,6%). A média da idade gestacional foi de 38,6 ($\pm 1,74$) semanas (Tabela 1).

A média do valor energético do LHOP das doadoras com doenças da tireoide foi de 61,69kcal/100ml ($\pm 11,68$) e a acidez média foi de 4,53 ($\pm 1,05$). O leite maduro apresentou maior prevalência (67,4%) (Tabela 2).

A média do percentual de gordura e do valor energético em relação ao ganho de peso gestacional excessivo foram 3,16 ($\pm 1,57$) e 64,00 ($\pm 13,55$) respectivamente, porém os mesmos não apresentaram significância estatística (Tabela 3).

Discussão

A importância do leite humano já foi descrita por inúmeras pesquisas, no entanto, estudos mostram as características da composição nutricional do leite humano referente a disfunção na tireoide ainda são poucos, ainda mais se buscarmos essas informações junto a realidade dos BLH, quanto ao estoque de leite pasteurizado, ao número de doadoras, a oferta desse leite e sua procedência^{15,16,17}.

Os níveis de acidez em graus Dornic ($^{\circ}$ D) e o crematócrito do leite materno são parâmetros físico-químicos principais bem conhecidos^{18,19}. O leite humano é um sistema tampão com baixa concentração de íons de hidrogênio livres. A acidez do leite humano pode ser classificada como original e desenvolvida. O termo original resulta da presença de seus constituintes (micelas de caseína e sais minerais, entre os quais se destacam os fosfatos e citratos), enquanto o desenvolvido é consequência do crescimento bacteriano, da microbiota primária e secundária, com a produção de ácido láctico¹⁸. No presente estudo 84,8% das amostras de leite humano apresentaram acidez titulável $< 8,0$ $^{\circ}$ D. Este valor é próximo ao encontrado em outros estudos, com variação de 88 a 98%^{9,17,19,20,21,22}. A elevação dos níveis de acidez pode estar relacionada a condições inadequadas de transporte e armazenamento do leite materno⁸.

Os Dados obtidos neste estudo indicaram que o maior volume de leite coletado e processado foi normocalórico, este fato pode estar relacionado às características individuais das doadoras, ao seu estágio de lactação, a alimentação materna e ao momento que foi coletado deste leite, no início ou no final da mamada, pois a gordura no leite humano sofre uma variação conforme o estágio^{22,23}. No presente estudo o valor

calórico dos leites analisados variou de 440 kcal/L a 975 kcal/L, com valor médio em 616,98 kcal/L (DP: 116,82).

A dificuldade de obter um leite hipercalórico também foi descrita por outros autores, estudo realizado por Sacramento *et al* (2004), mostraram que a maior parte do leite coletado foi classificado como normocalórico²⁴. Moraes *et al* (2013), indicaram que o maior volume de leite coletado era hipocalórico¹⁷. Para Vieira *et al.* (2018) que verificaram o perfil calórico e higiênicos sanitário do leite humano pasteurizado 51,7% apresentaram amostras normocalóricas²⁵. Já em 2021, outro estudo também mostrou uma maior parte de valor energético hipocalórico²¹.

Com relação ao estado nutricional, bem como o ganho de peso gestacional total na gestação são relevantes e foco atual de vários estudos, dada a dinâmica da mudança ponderal, sendo associados a desfechos maternos e neonatais adversos^{11,26}. No presente estudo, foi observado que as nutrizes apresentavam excesso de peso. Estudo transversal ocorrido em uma maternidade pública do município do Rio de Janeiro²⁷, também observou que as nutrizes apresentavam excesso de peso.

O GPG é um dos problemas mais importantes na obstetrícia atual^{28,29}, uma vez que tanto GPG insuficiente, quanto o GPG excessivo são frequentemente associados a resultados perinatais adversos. O presente estudo verificou que o GPG excessivo foi mais prevalente. Achados semelhantes também foram verificados em outros estudos. Uma coorte realizada em Pelotas (2020) verificou uma curva de GPG excessivo com maior prevalência, corroborando com o resultado encontrado neste estudo³⁰. Estudo transversal realizado com uma amostra não probabilística de puérperas residentes no município de Maringá-Paraná, com parto realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), verificou que 38,3% apresentaram GPG excessivo³¹. O ganho de peso gestacional adequado ainda é um desafio, e o acompanhamento dessas gestantes durante o pré-natal é importante, e assim, minimizar possíveis resultados perinatais adversos.

De acordo com os dados encontrados nesse estudo, pode-se observar que, há a necessidade de mais estudos de investigação, como um estudo do tipo coorte em mulheres que apresentem disfunção na tireoide seja feito para avaliar se existe interferência dessa disfunção na composição nutricional do leite humano e no estado nutricional da mulher. Assim, poder conhecer mais sobre a influência da doença na tireoide no leite humano, bem como no ganho de peso gestacional dessas mulheres.

Referências bibliográficas

1. Goldfeder RT. Tireoide e nutrição. *In*: Silva SMC, Mura JDP. Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2010. p.1003-1012.
2. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, *et al*. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.*, 2005; 105 : 239–45. 10.1097/01.
3. Brasil. Ministério da Saúde. **Caderno de Atenção Básica: Aleitamento Materno e Alimentação Complementar**. Caderno de atenção básica, 2.ed, n. 23, Distrito Federal, 2015.
4. Victora CG, Bahl R, Ramos AJD, França GVA, Horton S, Krasevek J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC. Breastfeeding in the 21 st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **Lancet**. 2016; 387 (10017):475-490.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: nutrição infantil. Aleitamento materno e alimentação complementar. Brasília (DF); 2009.
6. Vitolo, Márcia Regina. **Nutrição: da gestação ao envelhecimento**. Rio de Janeiro: Ed. Rubio, 2015.
7. Goldman L, Ausiello D. Cecil medicina. 23a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Banco de leite humano: funcionamento, prevenção e controle de riscos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Anvisa, 2008. 160 p.
9. Vázquez-Román S, Garcia-Lara NR, Escuder-Vieco D, Chaves Sánchez F, De la Cruz-Bertolo J, Pallas-Alonso CR. Determination of dornic acidity as a method to select donor milk in a milk bank. **Breastfeed Med**. 2013; 8:99 -104.
10. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of report anthropometry – report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 1995.
11. Kac, G.; Carrilho, T. R. B.; Rasmussen, K. M.; Reichenheim, M. E. *et al*. Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. **Am J Clin Nutr.**, 113:1351–1360, 2021.
12. Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano - – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz / Ministério da Saúde. **Norma técnica - Leite Humano Ordenhado - Determinação da Acidez Titulável: Método Dornic**. Setembro, 2021, v.1, n. 29. Acesso em: 26 jul. 2022.
13. Almeida JA, Novak FR. O papel dos bancos de leite humano no incentivo ao aleitamento materno. *In*: Rego JD. **Aleitamento materno**. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 321-32.
14. Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano - – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz / Ministério da Saúde. **Norma técnica - Leite Humano Ordenhado Determinação Crematócrito**. Setembro, 2021, v.1, n. 30. Acesso em: 26 jul. 2022.

15. Sucena LP, Furlan MF. The incidence of maternal breastfeeding in a neonatal intensive care unit and the newborns' characteristics. **Arq Cienc Saude**. 2008;15:82-9.
16. Martinez FE, Camelo Júnior JS. Nutrition of the preterm infant. **J Pediatr.**, 2001;77 (Suppl 1):S32-40.
17. Moraes PS, Oliveira MMB, Dalmas JC. Perfil calórico do leite pasteurizado no banco de leite humano de um hospital escola. **Rev Paul Pediatr.**, 2013;31(1):46-50.
18. Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano - – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz / Ministério da Saúde. **Norma técnica - Biossegurança em Bancos de Leite Humano e Postos de Coleta de Leite Humano**. Abril, 2020, v. 1, N. 15. Acesso em: 26 jul. 2022.
19. Cavalcante JLP, Telles FJS, Peixoto MMLV, Rodrigues RCB. Uso da acidez titulável no controle de qualidade do leite humano ordenado. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, 2005;25(1): 103-108.
20. Borges MS, Oliveira AMM, Hattori WT, Abdallah VOS. Quality of human milk expressed in a human milk bank and at home. **J Pediatr.**, 2018;84:399-403.
21. Salerno T, Siqueira AK, Pinto JPAN, Cunha MLRSD, Silvestre PK, Condas LAZ, Lara GHB, Pereira JG, Silva AVD, Listoni FJP, Martins LSA, Motta RG, Ribeiro MG. Safety issues of raw milk: evaluation of bacteriological and physicochemical characteristics of human milk from a bank in a teaching hospital, focusing on Staphylococcus species. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 2021;5,63:e54.
22. Rona MS, Novak FR, Portilho M, Pelissari FM, Martins AB, Matioli G. Effect of storage time and temperature on the acidity, calcium, protein and lipid content of milk from human milk banks. **Rev Bras Saude Mater Infant.**, 2008;8:257-63.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 171/2006 - Regulamento técnico para o funcionamento de Bancos de Leite Humano, Brasília: 2006.
24. Sacramento AD, Carvalho M, Moreira ME. Avaliação do conteúdo energético do leite humano administrado a recém-nascidos prematuros nas maternidades do município do Rio de Janeiro. **Rev Inst Cienc Saude**, 2004;22:31-6.
25. Vieira DO, Ritter CG, Imada KS, Martins FA. Perfil calórico e higiênico sanitário do leite pasteurizado pelo banco de leite humano do estado do Acre. **Higiene Alimentar**, 2018;32(278):85-91.
26. 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.
27. Seabra G, Padilha PC, Queiroz JÁ, Saunders C. Sobrepeso e obesidade pré-gestacionais: prevalência e desfechos associados à gestação. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2011; 33(11):348-53
28. Lee FK, Horng HC, Wang PH. Body weight and pregnancy. **Taiwan J Obstet Gynecol.**, 2019;58:899e900.

29. Horng HC, Lee WL, Wang PH. Maternal weight gain and birth weight. **J Chin Med Assoc.**, 2021;84:741e2.
30. Flores TR, Nunes BP, Miranda VIA, Silveira MF, Domingues MR, Bertoldi AD. Ganho de peso gestacional e retenção de peso no pós-parto: dados da coorte de nascimentos de 2015, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública.** 2020; 36(11):e00203619.
31. Monteschio LV, Marcon SS, Arruda GO, Teston EF, Nass EM, Costa JR, et al. Ganho de peso gestacional excessivo no Sistema Único de Saúde. **Acta Paul Enferm.** 2021;34:eAPE001105.

Tabela 1 Características sociodemográficas, do pré-natal e do parto das doadoras de leite humano com disfunção na tireoide (n=46)

	Média (DP)
Idade materna (anos)	33,07 (\pm 3,89)
*IMC pré-gestacional (kg/m ²) ^a	23,25 (\pm 3,03)
Ganho de peso gestacional (Kg)	11,90 (\pm 3,21)
Idade gestacional (semanas)	38,65 (\pm 1,74)
	n (%)
Fumo	
Não	46 (100%)
Sim	0 (0%)
Trabalho materno	
Do lar	4 (8,7%)
Autônoma	1 (2,2%)
Com carteira	41 (89,1%)
Estado nutricional materno pré-gestacional ^a	
Baixo peso	2 (4,3%)
Eutrófica	32 (69,6%)
Sobrepeso	10 (21,7%)
Obesidade	1 (2,2%)
Ganho de peso gestacional **	
Insuficiente	1 (2,2%)
Adequado	19 (42,2%)
Excedente	25 (55,6%)
Problemas de saúde da nutriz	
Hipotireoidismo	39 (90,7%)
Hipotireoidismo gestacional	4 (9,3%)

*IMC (Índice de Massa Corporal); ^a (n=45). **Kac (2021); Recomendações da BMI-GWG; Kac, 2021 - ganho de peso gestacional: baixo peso (9,7 a 12,2 Kg); eutróficas (8,0 a 12,0 Kg); sobrepeso (7,0 a 9,0 Kg) e obesas (5,0 a 7,2 Kg).

Tabela 2 - Características físico-químicas, energética e da lactação do leite humano doado por mulheres com disfunção na tireoide (n= 46).

	Média (DP)
Perfil físico-químico	
Acidez Dornic	4,53 (\pm 1,05)
Perfil energético	
Percentual de gordura	2,93 (\pm 1,31)
Valor energético (Kcal/mL)	61,69 (\pm 11,68)
Período da Doação	n (%)
Colostro e transição	15 (32,6)
Maduro	31 (67,4)

Tabela 3 – Avaliação das características físico-químicas e do perfil energético do leite humano doado por mulheres com disfunção na tireoide em relação ao ganho de peso gestacional (n= 46).

	Ganho de peso gestacional			<i>p</i> -valor
	Média (\pm DP) Insuficiente (n=1)	Média (\pm DP) Adequado (n=19)	Média (\pm DP) Excessivo (n=25)	
Características físico-químicas				
Acidez Dornic	3,90	4,52 (\pm 1,01)	4,42 (\pm 0,89)	0,800
Características perfil energético				
Percentual de gordura	3,30	2,68 (\pm 0,90)	3,16 (\pm 1,57)	0,541
Caloria	64,70	59,17 (\pm 8,81)	64,00 (\pm 13,55)	0,461

ANOVA

7.3 ARTIGO 3

Associação do hipotireoidismo materno e do estado nutricional pré-gestacional na composição nutricional do leite humano: estudo de coorte.

Association of maternal hypothyroidism and pre-pregnancy nutritional status in the nutritional composition of human milk: a cohort study.

Resumo

Introdução: O leite humano apresenta variação em sua composição durante o período de lactação proporcionando aos lactentes nutrientes específicos e adequados para cada situação. **Objetivo:** Avaliar a associação do estado nutricional pré-gestacional e o hipotireoidismo materno com a composição nutricional do leite humano. **Métodos:** Estudo de coorte realizado em três (3) Bancos de Leite Humano do estado do Rio de Janeiro no período de 2021. Foram analisados dados das nutrizes com e sem hipotireoidismo, o estado nutricional pré-gestacional e os macronutrientes (proteína, carboidrato e lipídeos) do Leite Humano. A correlação de Spearman foi utilizada para testar a correlação entre o valor do Hormônio estimulador da tireoide, a dose de levotiroxina utilizada e a composição nutricional dos macronutrientes dos leites de nutrizes participantes com hipotireoidismo. O teste t de Student foi utilizado para verificar se havia associação entre o hipotireoidismo materno e o estado nutricional pré-gestacional com composição do leite colostro e leite maduro. O nível de significância estatístico adotado foi 5%. **Resultados:** O leite colostro/transição entre nutrizes com hipotireoidismo apresentou uma diminuição de carboidrato ($p=0,005$) e o leite maduro foi verificado um aumento do carboidrato entre esse mesmo grupo ($p=0,050$). O leite colostro/transição em relação ao estado nutricional pré-gestacional apresentou aumento na gordura entre as nutrizes com hipotireoidismo e eutróficas ($p=0,046$), e para as nutrizes com hipotireoidismo e sobrepeso ou obesidade ocorreu uma diminuição do carboidrato ($p=0,044$ e $p=0,033$) respectivamente. O leite maduro das nutrizes com hipotireoidismo e eutróficas apresentou um aumento no carboidrato ($p=0,001$), a pesar de não ter se mostrado significativo foi verificado um aumento no teor de gordura do leite maduro das nutrizes com excesso de peso. **Conclusão:** Foi observada uma diminuição na quantidade de carboidrato no colostro, já no leite maduro foi observado aumento no carboidrato das nutrizes com hipotireoidismo. Nutrizes com hipotireoidismo e eutróficas, apresentaram aumento na quantidade de gordura no leite maduro. Assim, com os resultados observados nesse estudo foi verificado que o acompanhamento dessas mulheres com hipotireoidismo e alteração no estado nutricional pré-gestacional pela equipe multidisciplinar no período pré-natal é relevante, a fim, de minimizar o impacto dessas patologias no conteúdo nutricional do leite.

Palavras-chave: Hipotireoidismo, doença na tireoide, leite humano, composição, macronutrientes, coorte pareada, amamentação, doença autoimune.

Abstract

Introduction: Human milk varies in its composition during the lactation period, providing infants with specific and appropriate nutrients for each situation. **Objective:** Evaluate the association of pre-gestational nutritional status and maternal hypothyroidism with the nutritional composition of human milk. **Methods:** Cohort study carried out in three (3) Human Milk Banks in the state of Rio de Janeiro in the period of 2021. Data from nursing mothers with and without hypothyroidism, pre-gestational nutritional status and macronutrients (protein, carbohydrate and lipids) were analyzed. Spearman's correlation was used to test the correlation between the value of thyroid-stimulating hormone, the dose of levothyroxine used and the nutritional composition of the macronutrients in the milk of nursing mothers with hypothyroidism. Student's t test was used to verify whether there was an association between maternal hypothyroidism and pre-pregnancy nutritional status with composition of colostrum and mature milk. The adopted statistical significance level was 5%. **Results:** Colostrum/transition milk among nursing mothers with hypothyroidism showed a decrease in carbohydrates ($p=0.005$) and mature milk showed an increase in carbohydrates in this same group ($p=0.050$). Colostrum/transition milk in relation to pre-gestational nutritional status showed an increase in fat among nursing mothers with hypothyroidism and eutrophic ($p=0.046$), and for nursing mothers with hypothyroidism and overweight or obesity, there was a decrease in carbohydrate ($p=0.044$ and $p=0.033$) respectively. The mature milk of eutrophic and hypothyroid nursing mothers showed an increase in carbohydrates ($p=0.001$), although it was not significant, an increase in the fat content of the mature milk of overweight nursing mothers was verified. **Conclusion:** A decrease in the amount of carbohydrate in colostrum was observed, whereas in mature milk an increase in carbohydrate was observed in nursing mothers with hypothyroidism. Nursing mothers with hypothyroidism and eutrophic showed an increase in the amount of fat in mature milk. Thus, with the results observed in this study, it was verified that the monitoring of these women with hypothyroidism and alteration in the pre-gestational nutritional status by the multidisciplinary team in the prenatal period is relevant, in order to minimize the impact of these pathologies on the nutritional content of milk.

Keywords: Hypothyroidism, thyroid disease, human milk, composition, macronutrients, matched cohort, breastfeeding, autoimmune disease.

Introdução

A importância do aleitamento materno é amplamente conhecida, e entre os benefícios desta prática destaca-se o aumento da sobrevivência, por meio da promoção de saúde e do desenvolvimento das crianças^{1,2}. Além de anticorpos, no leite humano (LH) se encontram outros fatores com atividade antimicrobiana e imunomoduladora, como enzimas, citocinas, componentes do sistema complemento, oligossacarídeos, nucleotídeos, lipídeos e hormônios, que contribuem para a imunidade e maturação do sistema imunológico do neonato³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o LH como o alimento mais completo para a criança e recomenda o aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade, que deverá ser complementado até os dois anos ou mais⁴. O LH varia quanto a sua composição diária e durante todo o período de lactação, proporcionando aos lactentes nutrientes e componentes específicos e adequados para cada etapa⁵. Segundo dados do Ministério da Saúde, o colostro para um recém-nascido pré-termo (RNPT) apresenta 58kcal/dL e de um recém-nascido a termo 48kcal/dL. Enquanto, o leite maduro para um RNPT 70 kcal/dL e de RN a termo 62 kcal/dL⁶.

O hipotireoidismo é caracterizado como um estado clínico crônico resultante da quantidade insuficiente ou ausência de hormônios da glândula tireoide T3 e T4; seu início ocorre frequentemente durante a idade fértil⁷. Os hormônios tireoidianos são importantes para regulação do equilíbrio energético por atuarem diretamente nos tecidos metabolicamente ativos, tais como: o fígado, tecido adiposo, músculo esquelético, cardíaco, e, principalmente, o sistema nervoso central^{8,9}. Diferenças na função tireoidiana podem influenciar o risco de sobrepeso e obesidade entre mulheres em idade reprodutiva e, posteriormente, afetar os resultados maternos e infantis. Alguns estudos mostram valores elevados do TSH em indivíduos obesos com ou sem mudanças nas concentrações séricas dos hormônios T3 e T4^{10,11,12,13}. Estudo epidemiológico aponta que a prevalência do hipotireoidismo se situa em torno de 2 a 3% das mulheres¹⁴.

Estudos demonstram que a composição nutricional do LH pode ser influenciada por diversos fatores, tais como o estado nutricional da gestante¹⁵, idade materna^{16, 17}, alimentação materna¹⁸, período de lactação¹⁹, duração da mamada²⁰, doença materna, dentre outros. Todavia, mesmo sendo amplos os estudos que discutem os potenciais fatores associados à composição nutricional do LH, seus resultados ainda são

controversos. Por este motivo, este estudo teve como objetivo avaliar a associação do excesso de peso e o hipotireoidismo materno com a composição nutricional do leite humano.

Métodos

O presente trabalho consiste em um estudo observacional analítico do tipo coorte acompanhando nutrízes em dois momentos, na primeira visita ao banco de leite humano (BLH) (cadastro) até 14 dias pós-parto e com o retorno ao BLH entre 15 a 45 dias pós-parto. Essas nutrízes eram categorizadas segundo a ausência ou presença de hipotireoidismo e excesso de peso.

Foram incluídas no estudo as nutrízes com idade entre 18 a 45 anos, com parto e/ou atendimento em um hospital/maternidade com BLH e seus bebês (Instituto Fernandes Figueira, Hospital Universitário Antônio Pedro, Hospital Universitário Pedro Ernesto) no período de janeiro de 2021 a janeiro de 2022. Foram excluídas as lactantes HIV positivo; as fumantes; as que faziam uso de bebida alcoólica; as diabéticas e hipertensas e os lactentes que estavam impossibilitados de serem amamentados.

Foram realizadas entrevistas presenciais ou telefônicas, e foi feita a coleta manual entre 3ml até 10ml de LH presencial ou através da coleta na residência da nutriz. As amostras foram armazenadas em freezer a temperatura de -20°C até o momento do descongelamento para serem analisadas. O transporte das amostras tanto da casa da nutriz, quanto dos BLHs até o laboratório da análise foi conduzido mantendo as condições térmicas e de adequação para transporte de material biológico²¹.

As entrevistas tanto presenciais, quanto telefônicas ocorreram após a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido da pesquisa (TCLE). Assim, foi utilizado um questionário contendo perguntas abertas e fechadas sobre características maternas e do RN, a saber: sociodemográficas, ocupacionais, condições de habitação, medicamentos em uso, dados antropométricos (peso, estatura e índice de massa corporal) e tipo de parto. Já para os RN foram coletados: idade gestacional, data e hora do nascimento, sexo, peso, comprimento, perímetro cefálico e amamentação.

As análises da composição do LH (calorias, proteínas, carboidratos e lipídeos) foram realizadas a partir das amostras descongeladas e aquecidas em banho maria a 40°C ; neste momento então, foi realizada a análise do crematócrito, onde foi realizada a agitação em vortex, para uniformização do LH, e com auxílio de tubo capilar, cada

amostra de LH foi disposta na centrífuga e após a centrifugação foi feita a leitura e aplicado a fórmula para o cálculo do crematócrito.

Transcorrido a análise do crematócrito as mesmas foram mantidas em banho termostático, sendo então homogeneizadas utilizando-se a técnica ultrassônica recomendada pelo fabricante, e em seguida foram analisados os macronutrientes através de INFRARED ANALYSIS utilizando o equipamento Miris®, já validado para análise do LH²². Esses procedimentos foram utilizados nos dois momentos de coleta e análise do LH.

A primeira coleta ocorreu até o 14º dia pós-parto período que compreende o leite colostro e de transição. Sendo o colostro o primeiro fluido produzido pelas nutrízes após o parto, tendo duração de 5^{23,24} a 7 dias pós-parto²⁵. O leite de transição tem seu período de duração compreendido entre 7 a 14 dias pós-parto. A segunda coleta ocorreu a partir do 15º dia pós-parto, período do leite maduro, e sua principal função é o suprimento de todas as necessidades nutricionais e desenvolvimento do recém-nascido que está em rápido crescimento²⁶.

Para verificar a presença do hipotireoidismo materno, no momento da entrevista foi observado do cartão do pré-natal ou do exame do pré-natal das nutrízes análises laboratoriais do hormônio estimulador da tireoide (padrão ouro). Os pontos de corte para avaliar a presença de hipotireoidismo foram: 1º trimestre: 0,1 a 2,5 mU/L; 2º trimestre: 0,2 a 3 mU/L e 3º trimestre: 0,3 a 3 mU/L²⁷. As nutrízes participantes do estudo que apresentavam hipotireoidismo estavam em uso de hormonioterapia.

Para o ganho de peso gestacional foram utilizados os pontos de corte preconizados pelo Kac (2021)²⁸ com base no índice de massa corporal (IMC) utilizando o peso e altura pré-gestacionais, onde: Baixo Peso (IMC < 18,5kg/m²), Eutrófico (IMC ≥ 18,5 - <25 kg/m²), Sobrepeso (≥ 25 - <30 kg/m²) e Obesidade (≥ 30 kg/m²).

O banco de dados, armazenamento e análise foram realizados através do programa SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Science), considerando um nível de significância estatística observada menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$). A composição dos macronutrientes e valor energético do leite humano foram avaliados como variáveis de desfecho e hipotireoidismo, estado nutricional pré-gestacional e ganho de peso gestacional como variáveis exposição.

Para verificar se havia correlação entre o valor do Hormônio estimulador da tireoide e a dose de levotiroxina utilizada com a composição nutricional de macronutrientes entre o colostro/transição e o leite maduro das nutrizes participantes com hipotireoidismo, foi utilizada a correlação de Spearman. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para avaliar as diferenças significativas entre a composição nutricional dos macronutrientes do colostro/transição e leite maduro entre as nutrizes com e sem hipotireoidismo e pelo seu estado nutricional pré-gestacional. Para atestar a normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

Este foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (CEP/IFF), se apresentando de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 2011 - Resolução nº 466/12).

Resultados

Das 49 lactantes que compuseram o estudo, a maioria (44,9%) se declarou branca. A média da idade materna foi de aproximadamente 30 ($\pm 6,98$) anos, tendo variação entre 18 a 43 anos. A média da idade pareada das participantes sem hipotireoidismo foi 30,0 ($\pm 7,17$) e com hipotireoidismo foi 31,0 ($\pm 6,24$) p -valor=0,087. Foi observado que 55,1% eram primíparas. Todas as participantes realizaram pré-natal, tendo feito seis ou mais consultas (95,9%). A idade gestacional média foi de 38,35 ($\pm 1,91$) semanas. Já a média da idade gestacional pareada das participantes sem hipotireoidismo foi 38,37 ($\pm 1,47$) e com hipotireoidismo foi 38,32 ($\pm 2,21$) p -valor=0,929. O parto natural/normal foi o mais frequente (53,1%). Foi observado que no momento da primeira entrevista, 83,7% dos recém-nascidos estavam em aleitamento materno exclusivo (**Tabela 1**).

Das nutrizes participantes 19 (38,8%) apresentavam hipotireoidismo pré-gestacional ou gestacional. Em relação ao estado nutricional pré-gestacional, foi observado que 6,1% apresentaram baixo peso, 57,1% eutrofia, 22,4% sobrepeso e 14,3% obesidade. Observando que dessas, 57,1% obtiveram ganho de peso de excessivo segundo os novos pontos de corte preconizados pelo Kac *et al.* (2021)²⁸ (**Tabela 1**).

A correlação de Spearman realizada se mostrou significativa entre TSH e a proteína e o carboidrato do leite maduro ($p=0,050$ e $p=0,014$) e entre dose de levotiroxina e o valor energético pelo método *infrared analysis*, a proteína e o valor

energético pelo método do crematócrito do leite maduro ($p = 0,036$; $p = 0,029$ e $p = 0,035$) respectivamente (**Tabela 2**).

Foi observada uma diminuição de carboidrato do leite colostro/transição entre nutrizes com hipotireoidismo ($p = 0,005$) e para o leite maduro foi verificado um aumento do carboidrato entre esse mesmo grupo ($p = 0,050$) (**Tabela 3**). Foi observado que a composição nutricional do leite colostro/transição em relação ao estado nutricional pré-gestacional apresentou aumento na gordura entre as nutrizes com hipotireoidismo e eutróficas ($p = 0,046$), e para as nutrizes com hipotireoidismo e sobrepeso ou obesidade ocorreu uma diminuição do carboidrato ($p = 0,044$ e $p = 0,033$) respectivamente. Já o leite maduro das nutrizes com hipotireoidismo e eutróficas apresentou um aumento no carboidrato ($p = 0,001$) (**Tabela 4**).

Discussão

O leite materno fornece os nutrientes necessários ao recém-nascido, incluindo uma miríade de compostos bioativos, como imunoglobulinas, citocinas, fatores de crescimento e hormônios²⁰. A alimentação é fundamental para melhorar a sobrevivência infantil e promover um crescimento e desenvolvimento saudável. O presente estudo observou que houve uma correlação positiva e moderada entre TSH e a proteína e o carboidrato do leite maduro, e mostrou também que ocorreu uma correlação negativa e moderada entre dose de levotiroxina e o valor energético pelo método *infrared analysis*, a proteína e o valor energético pelo método do crematócrito do leite maduro. Estudos relataram que hipotireoidismo regula direta ou indiretamente a transcrição nas células mamárias, regulando os níveis de hormônios circulantes, como corticosterona, prolactina e progesterona, que podem afetar a qualidade e a quantidade da síntese do leite²⁹. Isso pode ser atribuído ao fato de que a prolactina promove a síntese de mRNA de proteínas do leite, como β -caseína e α -lactalbumina³⁰.

O conteúdo de carboidrato desse estudo, em ambos os períodos analisados apresentou resultado menor que o encontrado em outros estudos, porém dois estudos realizados em Israel corroboram com o nosso achado, pois encontraram resultados do conteúdo de carboidratos próximo dos encontrados nesse estudo^{31,32}. O presente estudo verificou diferença significativa no quantitativo de carboidrato no colostro/transição e do leite maduro de mulheres com hipotireoidismo. Resultado este que difere do estudo realizado Chen L *et al* (2018)³³, que observaram que o hipotireoidismo gestacional pode alterar a composição da proteína do soro do colostro do leite humano. O leite humano

fornece um elo importante entre as mães e seus bebês, e os efeitos do hipotireoidismo na lactação estão ganhando cada vez mais atenção e as concentrações adequadas de hormônios tireoidianos são essenciais para a produção de leite em resposta à prolactina³⁰. O impacto do hipotireoidismo materno no índice de crescimento infantil e no estado nutricional também deve ser levado em consideração, juntamente com as alterações nos componentes do leite durante o curso da lactação.

A prevalência do hipotireoidismo gira em torno de 5% na população geral, sendo maior em mulheres e aumenta com o avançar da idade³⁴. No Brasil, a prevalência de hipotireoidismo é de 7,4%³⁵, com variação entre 4,9% e 8,3%³⁶. Em mulheres grávidas, sua prevalência fica entorno de 2 e 3%, aumentando com a idade³⁷. Estudo mostra que o hipotireoidismo na gestação está associado a pré-eclâmpsia grave, diabetes gestacional, descolamento prematuro da placenta, maior incidência de parto prematuro, aumento da mortalidade fetal, ganho de peso lento e desenvolvimento cognitivo prejudicado³⁸.

No presente estudo foi observada uma diferença no conteúdo de gordura do colostro e de carboidrato do leite maduro nas nutrizes eutróficas. Também foi observado que as nutrizes com hipotireoidismo e sobrepeso ou obesidade apresentaram alteração no conteúdo de carboidrato do leite colostro e de gordura no leite maduro, porém esta não apresentou resultado estatisticamente significativo. Ao comparar com outros estudos a presente pesquisa apresenta resultados parecidos. Uma coorte conduzida por Dritsakouet *al.* (2017)¹⁷ apontou o impacto do excesso de peso das nutrizes, no aumento do nível de gordura no colostro. Outro estudo que também observou que as mulheres com excesso de peso apresentaram maiores teores de gordura no leite maduro foi Fujimori *et al.* (2015)³⁹. Estudos mostraram que o aumento da gordura no LH de mulheres com excesso de peso pode ser parcialmente explicado devido à redução da síntese de lactose, aumento da concentração sanguínea de triglicerídeos e elevação do estresse oxidativo^{40,41}. A lactose é o principal carboidrato do leite humano, e auxilia na absorção de cálcio, acidez do intestino e na determinação da natureza da flora bacteriana intestinal⁴⁰.

Com base nos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, o sobrepeso e obesidade entre as mulheres em idade reprodutiva se eleva de acordo com o aumento da idade da mesma, ficando em torno de 3% e 12% para as mulheres de 18 a 24 anos e 27,6% e 63,6% entre as mulheres de 35 a 44 anos, respectivamente^{42,43}.

A obesidade e o sobrepeso precisam ser enfrentados em todas as fases da vida, principalmente em mulheres no período reprodutivo⁴⁴ e gestacional⁴⁵ devido às inúmeras consequências negativas que essa condição pode acarretar para o binômio materno-infantil⁴⁶. Neste sentido é recomendado o envolvimento ativo dos programas/serviços de planejamento familiar e pré-natal no combate à obesidade.

Dentre as limitações deste estudo, podemos citar a recusa das nutrizes em participar da pesquisa, dificultando o alcance de um maior número de participantes. Outra limitação importante relaciona-se à informação autorreferida sobre peso pré-gestacional, que é susceptível a viés de informação.

Em suma, nesse estudo foi verificada uma diminuição na quantidade de carboidrato no colostro de nutrizes com hipotireoidismo. As nutrizes eutróficas, foi observado um aumento na quantidade de gordura no leite colostro/transição de nutrizes com hipotireoidismo. Com os resultados encontrados neste estudo, novos achados sobre o teor de macronutrientes do leite de nutrizes com hipotireoidismo e excesso de peso foram verificados.

Portanto, o acompanhamento dessas mulheres deve ser feito de forma diferenciada pela equipe multidisciplinar no período pré-natal, a fim de prepará-las na gestação quanto ao conhecimento e impacto dessas patologias no conteúdo nutricional do leite.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Bases para discussão da política nacional de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno. Brasília: Ed. MS; 2017. (disponível: 23/07/2021)
2. Victora CG, Bahl R, Ramos AJD, França GVA, Horton S, Krasevek J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC. Breastfeeding in the 21 st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **Lancet**, 2016; 387(10017):475-490.
3. Palmeira P, Costa-Carvalho BT, Arslanian C, Pontes GN, Nagao AT, Carneiro-Sampaio MM. Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin. **Pediatr Allergy Immunol.**, 2009; 20(6):528-535.
4. Organização Mundial da Saúde (OMS). Estratégia global para alimentação de lactentes e crianças de primeira infância. Genebra: OMS; 2005. (disponível em: 23/07/2021)
5. Ferreira, H. S. *et al.* Aleitamento materno por trinta ou mais dias é fator de proteção contra sobrepeso em pré-escolares da região semiárida de Alagoas. **Rev. Assoc. Med.**, 2010; 56(1): p.74-80.
6. Brasil Ministério da Saúde, 2015. Saúde da Criança: aleitamento materno e alimentação complementar. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
7. Chaker L.; Bianco A. C.; Jonklaas J.; Peeters R. P. Hypothyroidism. **Lancet.**, 390:1550–1562, 2017.
8. Duntas, L. H.; Biondi, B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. **Thyroid.**, 2013; 23, n. 6, p. 646-653.
9. Martínez-Sánchez, N.; Alvarez, C. V.; Fernø, J.; Nogueiras, R. *et al.* Hypothalamic effects of thyroid hormones on metabolism. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.**, 2014; 28, n. 5, p. 703-712.
10. Álvarez-Castro, P.; Sangiao-Alvarellos, S.; Brandón-Sandá, I.; Cordido, F. Función endócrina em la obesidad. **Endocrinología y nutrición**, 2011; 58, n. 8, p. 422-432.
11. Kitahara, C. M.; Platz, E. A.; Ladenson, P. W.; Mondul, A. M. *et al.* Body fatness and markers of thyroid function among US men and women. **PLoS One**, 2012; 7,n. 4, p. e34979.
12. Ren, R.; Jiang, X.; Zhang, X.; Guan, Q. *et al.* Association between thyroid hormones and body fat in euthyroid subjects. **Clinical endocrinology**, 2014; 80, n. 4, p. 585-590.
13. Betry, C.; Challan-Belval, M. A.; Bernard, A.; Charrie, A. *et al.* Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. **Diabetes & metabolism**, 2015; 41, n. 3, p. 248-251.
14. Goldfeder, R. T. Tireoide e nutrição. Silva SMC, Mura JDP. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia. 2ª ed. São Paulo: Roca**, p. 1003-1012, 2011.

15. 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. **Cien Saude Colet.**; 2020; 25(10): 3969-3980.
16. Alvarez AT, Cluet RI, Rossell PM, Valbuena E, Ugueto E, Acosta L. Macronutrientes em la leche madura de madres adolescentes y adultas. **ALAN**, 2013; 63(1):46-52.
17. 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(11): 1302–1308.
18. Costa AGV, Sabarense CM. Modulação e composição de ácidos graxos do leite materno. **Rev Nutr.**, 2010; 23(3):445-457.
19. Massmann PF, Franca EL, Souza EG, Souza MS, Brune MFSS, Honorio-Franca AC. Maternal hypertension induces alterations in immunological factors of colostrum and human milk. **Front Life Sci.**, 2013; 7:155-163.
20. Ballard O, Morrow AL, Human Milk Composition Nutrients and Bioactive Factors. **Pediatr Clin N Am.**, 2013; 60: 49–74
21. De Engenharia Sanitária, Centro Pan-Americano; Do Ambiente, Ciências. Guia para o manejo interno de resíduos sólidos em estabelecimentos de saúde. **Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília**, 1997.
22. García-Lara NR, Escuder-Vieco D, García-Algar, O.; De La Cruz, J. *et al.* Effect of freezing time on macronutrients and energy content of breastmilk. **Breastfeeding medicine**, 2012; 7, n. 4, p. 295-301.
23. GIUFFRIDA, F.; CRUZ-HERNANDEZ, C.; BERTSCHY, E.; FONTANNAZ, P. *et al.* Temporal Changes of Human Breast Milk Lipids of Chinese Mothers. **Nutrients**, 8(11), 2016.
24. Cao, X.; Song, D.; Yang, M.; Yang, N. *et al.* - Comparative Analysis of Whey N-Glycoproteins in Human Colostrum and Mature Milk. **J Agric Food Chem.**, 65(47):10360-10367, 2017.
25. Munblit, D.; Treneva, M.; Peroni, D.; Colicino, S. *et al.* - Colostrum and Mature Human Milk of Women from London, Moscow, and Verona. **Nutrients**, 8(11):695, 2016.
26. Vieira RW, Dias RPP, Coelho SC, Ribeiro RL. Do aleitamento materno à alimentação complementar: atuação do profissional nutricionista. **Saúde & Amb Rev.**, 2010; 4(2): 1-8.
27. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. **Thyroid**, 2017; 27, n. 3, p. 315-389.
28. Kac G, Carrilho TRB, Rasmussen KM, Reichenheim ME *et al.* Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. **Am J Clin Nutr.**, 2021; 113:1351–1360.

29. Hapon MB, Simoncini M, Via G, Jahn GA. Effect of hypothyroidism on hormone profiles in virgin, pregnant and lactating rats, and on lactation. **Reproduction**, 2003; 126: 371–382.
30. Capuco AV, Connor EE, Wood DL. Regulation of Mammary Gland Sensitivity to Thyroid Hormones During the Transition from Pregnancy to Lactation. **Exp Biol Med (Maywood)**., 2008; 233 : 1309-1314.
31. Moran-Lev H, Mimouni FB, Ovental A, Mangel L, Mandel D, Lubetzky R. Circadian Macronutrients Variations over the First 7 Weeks of Human Milk Feeding of Preterm Infants. **Breastfeed Med.**, 2015; 10 (7):366-70.
32. Pines N, Mandel D, Mimouni FB, Moran Lev H, Mangel L, Lubetzky R. The effect of between-breast differences on human milk macronutrients content. **J Perinatol.**, 2016; 36(7):549-51.
33. Chen L, Wang J, Jiang P, Ren F, Lei X, Guo H. Alteration of the colostrum whey proteome in mothers with gestational hypothyroidism. **PLoS One**, 2018; 13(10):e0205987.
34. Canaris, G.J.; Manowitz, N.R.; Mayor, G.; Ridgway, E.C.; The Colorado thyroid disease prevalence study. **Arch. Intern. Med.**, 2000; 160, 526–534.
35. Bensenor, I. Thyroid disorders in Brazil: the contribution of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 2019; v. 52, n. 2, p.1-11, 14.
36. Camargo, Rosalinda Y. A. *et al.* Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in São Paulo, Brazil. **Clinics**, 2006; v. 61, ed. 4, p. 307-312.
37. Stagnaro-Green, A.; Abalovich, M.; Alexander, E.; Azizi, F.; Mestman, J.; NEGRO, R.; *et al.*, Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, **Thyroid**, 2011; 21, 1081–1125.
38. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, *et al.* Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes . **Obstet Gynecol.**, 2005; 105 : 239–45. 10.1097/01.
39. 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.
40. Emmett PM, Rogers IS. Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. **Early Hum Develop.**, 1997; 49: 7–28
41. Mandel, D; Lubetzky R, Dollberg S. Fat and energy contents of expressed human breast milk in prolonged lactation. **Pediatrics.**, 2005, 116: 432–435.
42. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). [acesso em 14 jul.2022]. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>.
43. IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2013: ciclos de vida. Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE, 2015.

44. 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.
45. 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.
46. Campos CAS, Malta MB, Neves PAR, Lourenco BH, Castro MC, Cardoso MA. Ganho de peso gestacional, estado nutricional e pressão arterial de gestantes. **Rev Saude Publica**; 2019; 53:57.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, do pré-natal e parto das nutrizes com e sem hipotireoidismo - Rio de Janeiro, 2021 (n=49).

	n (%)	Sem hipotireoidismo n= 30 (%)	Com hipotireoidismo n= 19(%)	p- valor
Escolaridade				
Ensino fundamental	2 (4,1%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,009
Ensino médio	15 (30,6%)	13 (43,3%)	2 (10,5%)	
Ensino superior	32 (65,3%)	15 (50,0%)	17 (89,5%)	
Cor				
Branca	22 (44,9%)	10 (33,3%)	12 (63,2%)	0,187
Preta	4 (8,2%)	3 (10,0%)	1 (5,3%)	
Amarela	2 (4,1%)	1 (3,3%)	1 (5,3%)	
Parda	21 (42,9%)	16 (53,3%)	5 (26,3%)	
Trabalha				
Não	12 (24,5%)	11 (36,7%)	1 (5,3%)	0,007
Sim	37 (75,5%)	19 (63,3)	18 (94,7%)	
Renda materna				
Não tem ganhos	2 (4,1%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,006
≤ 1 salário mínimo	7 (14,3%)	7 (23,3%)	0 (0,0%)	
> 1 salário mínimo	40 (81,6%)	21 (70,0%)	19 (100%)	
Estado nutricional pré-gestacional				
Baixo peso	3 (6,1%)	2 (6,7%)	1 (5,3%)	0,362
Eutrófica	28 (57,1%)	17 (56,7%)	11 (57,9%)	
Sobrepeso	11 (22,4%)	7 (23,3%)	4 (21,0%)	
Obesidade	7 (14,3%)	4 (13,3%)	3 (15,8%)	
Ganho de peso gestacional ^a				
Insuficiente	7 (14,3%)	5 (16,7%)	2 (10,5%)	0,157
Adequado	14 (28,6%)	11 (36,7%)	3 (15,8%)	
Excedente	28 (57,1%)	14 (46,7%)	14 (73,7%)	
Realizou pré-natal?				
Não	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	--

Sim	49 (100%)	30 (100,0%)	19 (100,0%)	
Início do pré-natal				
1 mês	26 (53,1%)	11 (36,7%)	15 (78,9%)	0,003
2 meses ou mais	23 (46,9%)	19 (63,3%)	4 (21,1%)	
Número de consultas				
< 6 consultas	2 (4,1%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,156
≥ 6 consultas	47 (95,9%)	28 (93,3%)	19 (100,0%)	
Paridade				
Primípara	27 (55,1%)	17 (56,7%)	10 (52,6%)	0,782
Múltipara	22 (44,9%)	13 (43,3%)	9 (47,4%)	
Tipo de parto				
Cesárea	26 (53,1%)	14 (46,7%)	12 (63,2%)	0,258
Normal	23 (46,9%)	16 (53,3%)	7 (36,8%)	
Por que buscou o banco de leite				
Ajuda	22 (44,9%)	18 (60%)	4 (21,1%)	0,006
Doação	20 (40,8%)	7 (23,3%)	13 (68,4%)	
Puericultura	7 (14,3%)	5 (16,7%)	2 (10,5%)	
Alimentação nos primeiros 14 dias pós-parto				
Leite materno exclusivo	41 (83,7%)	26 (86,7%)	15 (78,9%)	0,139
Leite materno + complemento (LHO ^b)	2 (4,1%)	2 (6,7%)	0 (0%)	
Leite materno + Fórmula (leite artificial)	6 (12,2%)	2 (6,7%)	4 (21,1%)	
Alimentação de 15 a 45 dias pós-parto*				
Leite materno exclusivo	26 (83,9%)	11 (84,6%)	15 (83,3%)	0,052
Leite materno + complemento (LHO ^b)	1 (3,2%)	1 (7,7%)	0 (0%)	
Leite materno + Fórmula (leite artificial)	4 (12,9%)	1 (7,7%)	3 (16,7%)	

^aKac *et al* (2021)*

^bLeite humano ordenhado e pasteurizado

*N= 31

Tabela 2 - Correlação entre o TSH e a levotiroxina com a composição nutricional dos macronutrientes do leite colostro/transição e maduro das nutrizes com hipotireoidismo - Rio de Janeiro, 2021 (n=19).

	TSH				Levotiroxina			
	Colostro/transição		Leite maduro		Colostro/transição		Leite maduro	
	<i>r</i>	<i>p-valor</i>	<i>r</i>	<i>p-valor</i>	<i>r</i>	<i>p-valor</i>	<i>r</i>	<i>p-valor</i>
Valor energético (Kcal) ¹	-0,225	0,403	0,222	0,377	-0,378	0,149	-0,512	0,036
Gordura g/100ml	-0,243	0,365	0,099	0,695	-0,392	0,133	-0,441	0,077
Proteína g/100ml	0,006	0,982	0,466	0,050	0,021	0,939	-0,528	0,029
Carboidrato g/100ml	0,099	0,716	0,567	0,014	-0,014	0,959	-0,337	0,186
Valor energético (Kcal) ²	-0,277	0,300	0,209	0,406	-0,372	0,156	-0,514	0,035

¹ Human Milk Analyzer - MIRIS®

² Crematócrito

³ Spearman

Tabela 3 - Comparação da composição nutricional dos macronutrientes do leite colostro/transição e maduro entre as nutrizes com e sem hipotireoidismo - Rio de Janeiro, 2021.

	Média Global n=49	Hipotireoidismo		<i>p-valor</i>
		Não n=30 Média (±DP)	Sim n=19 Média (±DP)	
Colostro/Transição¹				
Valor energético (kcal)*	48,42 (±14,55)	47,77 (±13,29)	49,41 (±16,67)	0,722
Valor energético (kcal)**	68,70 (±21,8)	66,98 (±22,04)	71,37 (±21,83)	0,525
Gordura g/100ml	2,75 (±1,52)	2,50 (±1,36)	3,14 (±1,71)	0,187
Proteína g/100ml	1,55 (±0,69)	1,66 (±0,84)	1,38 (±0,34)	0,201
Carboidrato g/100ml	3,63 (±0,76)	3,89 (±0,62)	3,24 (±0,79)	0,005
Leite maduro¹				
Valor energético (kcal)*	49,16 (±14,45)	45,71 (±12,25)	51,83 (±15,77)	0,241
Valor energético (kcal)**	72,70 (±17,3)	72,99 (±19,00)	72,50 (±16,49)	0,937
Gordura g/100ml	3,20 (±1,38)	2,92 (±1,23)	3,40 (±1,49)	0,340
Proteína g/100ml	1,17 (±0,31)	1,19 (±0,36)	1,15 (±0,28)	0,747
Carboidrato g/100ml	3,30 (±0,70)	3,03 (±0,68)	3,51 (±0,66)	0,050

¹Teste T

* Valor energético pelo Miris®; **Valor energético pelo crematócrito

Tabela 4 - Comparação da composição nutricional dos macronutrientes do leite colostro/transição e maduro entre as nutrizes com e sem hipotireoidismo em relação ao estado nutricional pré-gestacional - Rio de Janeiro, 2021.

	Eutrofia		<i>p</i> -valor	Sobrepeso		<i>p</i> -valor	Obesidade		<i>p</i> -valor	
	Média (±DP)			Média (±DP)			Média (±DP)			
	Hipotireoidismo		Hipotireoidismo		Hipotireoidismo					
	Não n=17	Sim n=11	Não n=7	Sim n=4	Não n=4	Sim n=3				
Colostro/Transição¹										
Valor energético (kcal)	40,69 (±9,66)	50,45 (±17,20)	0,115	52,00 (±9,27)	45,33 (±4,72)	0,290	58,75 (±16,27)	49,66 (±26,27)	0,593	
Gordura g/100ml	1,81 (±1,20)	3,19 (±1,80)	0,046	3,06 (±0,90)	2,80 (±0,62)	0,666	3,37 (±1,48)	3,26 (±2,55)	0,946	
Proteína g/100ml	1,70 (±1,17)	1,38 (±0,38)	0,401	1,50 (±0,20)	1,40 (±0,36)	0,606	1,85 (±0,41)	1,33 (±0,23)	0,092	
Carboidrato g/100ml	3,64 (±0,70)	3,33 (±0,90)	0,354	3,86 (±0,46)	3,06 (±0,45)	0,044	4,40 (±0,42)	3,03 (±0,81)	0,033	
Leite maduro¹										
Valor energético (kcal)	41,87 (±9,66)	54,30 (±9,66)	0,065	48,66 (±5,50)	43,60 (±9,31)	0,432	61,00 (±21,21)	57,33 (±25,96)	0,880	
Gordura g/100ml	2,72 (±9,66)	3,50 (±9,66)	0,238	3,13 (±0,60)	2,70 (±0,94)	0,510	4,10 (±2,26)	4,23 (±2,23)	0,952	
Proteína g/100ml	1,07 (±9,66)	1,25 (±9,66)	0,204	1,16 (±0,15)	1,02 (±0,19)	0,308	1,65 (±0,77)	1,06 (±0,40)	0,335	
Carboidrato g/100ml	2,72 (±9,66)	3,78 (±9,66)	0,001	3,27 (±0,30)	3,20 (±0,51)	0,848	3,45 (±1,06)	3,10 (±1,05)	0,741	

¹Teste T

7.4 ARTIGO 4

Associação entre o ganho de peso de gestacional e a presença do hipotireoidismo materno no crescimento dos lactentes: estudo de coorte.

Association between gestational weight gain and the presence of maternal hypothyroidism in the growth of infants: a cohort study.

Resumo

Introdução: O ganho de peso gestacional está aumentando globalmente e vem sendo amplamente investigado, para minimizar agravos à saúde da mulher e do recém-nato.

Objetivo: avaliar a associação entre o ganho de peso de gestacional e a presença do hipotireoidismo materno no crescimento dos lactentes. **Métodos:** Estudo observacional analítico do tipo coorte realizado em três (3) Bancos de Leite Humano do estado do Rio de Janeiro no período de 2021. Foram analisados dados sociodemográficos e antropométricos das mulheres e seus recém-nascidos. Foi realizada uma análise bivariada utilizando as classificações do ganho de peso gestacional para as características maternas e do parto. Para verificar associações estatisticamente significativas, utilizamos o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas, e a análise de variância (ANOVA) para variáveis numéricas. O nível de significância adotado foi 5%.

Resultados: Foi verificado que a idade gestacional em semanas se apresentou com significância estatística entre os grupos de insuficiente e adequado ($p=0,036$); e insuficiente e excessivo ($p=0,023$). Em relação ao crescimento dos recém-nascidos foi verificado que o perímetro cefálico e Z score perímetro cefálico/idade apresentaram diferença estatisticamente significativa no período avaliado entre 15 a 45 dias nos diferentes grupos de ganho de peso gestacional (p -valor $<0,05$). **Conclusão:** Este estudo evidenciou que ganho de peso gestacional pode alterar o crescimento do lactente. Com isso, acompanhamento dessas mulheres deve ser feito de forma diferenciada pela equipe multidisciplinar no período pré-natal, a fim orientá-las neste período tão importante quanto ao ganho de peso gestacional adequado, e assim minimizar ocorrência de desfechos maternos e infantis adversos.

Palavras-chave: Ganho de peso gestacional, crescimento, hipotireoidismo, leite humano, composição, coorte.

Abstract

Introduction: Gestational weight gain is increasing globally and has been widely investigated to minimize health problems for women and newborns. **Objective:** to evaluate the association between gestational weight gain and the presence of maternal hypothyroidism in infant growth. **Methods:** Analytical observational cohort study was conducted in three (3) Human Milk Banks in the state of Rio de Janeiro in the period 2021. Sociodemographic and anthropometric data of women and their newborns were analyzed. A bivariate analysis was performed using gestational weight gain classifications for maternal and delivery characteristics. To verify statistically significant associations, we used the chi-square test for categorical variables, and analysis of variance (ANOVA) for numeric variables. The significance level adopted was 5%. **Results:** It was verified that the gestational age in weeks was statistically significant between the insufficient and adequate groups ($p=0.036$); and insufficient and excessive ($p=0.023$). Regarding the growth of newborns, it was verified that the head circumference and Z score head circumference/age showed a statistically significant difference in the period evaluated between 15 and 45 days in the different groups of gestational weight gain ($p\text{-value} < 0.05$). **Conclusion:** This study showed that gestational weight gain may alter infant growth. Therefore, follow-up of these women should be done differently by the multidisciplinary team in the prenatal period, in order to guide them in this period as important as to the appropriate gestational weight gain, and thus minimize occurrence of adverse maternal and infant outcomes.

Keywords: Gestational weight gain, growth, hypothyroidism, human milk, composition, cohort.

Introdução

O ganho de peso gestacional (GPG) reflete múltiplas mudanças decorrentes da gestação, entre as quais se incluem o acúmulo de gordura corporal na mulher, a expansão de líquidos, o desenvolvimento fetal e placentário, o aumento do tecido mamário e do útero gravídico¹. O ganho de peso gestacional insuficiente pode aumentar a chance de parto prematuro espontâneo e, por conseguinte, a concepção de recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG)^{2,3}. Entretanto, o ganho de peso gestacional excessivo na mulher eleva as chances de parto cesáreo, retenção de peso no pós-parto e recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG)^{2,3}.

A alimentação de bebês a termos e pré-termo é fundamental para melhorar a sobrevivência infantil e promover um crescimento e desenvolvimento saudável. Segundo a OMS recomenda-se o aleitamento materno por dois anos ou mais, sendo de forma exclusiva até 6 meses, além de apresentar benefícios a longo prazo ao recém-nascido^{4,5}.

O período inicial do crescimento e desenvolvimento da criança apresenta uma grande sensibilidade, nas quais fatores ambientais podem aumentar o risco das doenças crônicas não transmissíveis, como a obesidade⁶⁻⁸. No Brasil, a prevalência geral de excesso de peso em menores de cinco (5) anos está apontando para uma possível tendência de incremento, sendo considerada uma questão de saúde pública⁹.

Estudos têm mostrado que a adiposidade neonatal pode ser um marcador para adequação do crescimento intrauterino e, conseqüentemente, um melhor preditor para obesidade futuramente^{2,10}. Estudo realizado por Au *et al* (2013), mostrou que a obesidade materna e o aumento do ganho de peso gestacional, são fatores de risco para adiposidade dos recém-nascidos^{2,11}. Com isso, este estudo teve como objetivo avaliar como fatores gestacionais e perinatais influenciaram no crescimento dos recém-nascidos.

Métodos

O presente estudo consiste em um estudo observacional analítico do tipo coorte acompanhando nutrízes e seus recém-nascidos em dois momentos, na primeira visita ao banco de leite humano (BLH) até 14 dias pós-parto e com o retorno ao BLH entre 15 a 45 dias pós-parto.

Foram incluídas no estudo as nutrizes com idade entre 18 a 45 anos, com parto e/ou atendimento em um hospital/maternidade com BLH e seus bebês (Instituto Fernandes Figueira, Hospital Universitário Antônio Pedro, Hospital Universitário Pedro Ernesto) no período de janeiro de 2021 a janeiro de 2022. Foram excluídas as lactantes HIV positivo; as fumantes; as que faziam uso de bebida alcoólica; as diabéticas e hipertensas e os lactentes que estavam impossibilitados de serem amamentados¹².

Foram realizadas entrevistas presenciais ou telefônicas, e coleta manual entre 3ml até 10ml de LH, de forma presencial ou através da coleta na residência da nutriz. As amostras foram armazenadas em freezer a temperatura de -20°C até o momento do descongelamento para serem analisadas. O transporte das amostras tanto da casa da nutriz, quanto dos BLHs até o laboratório da análise, foi conduzido mantendo as condições térmicas e de adequação para transporte de material biológico¹³.

As entrevistas tanto presenciais, quanto as telefônicas ocorreram após a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido da pesquisa (TCLE). Assim, foi utilizado um questionário contendo perguntas abertas e fechadas sobre características maternas e do RN, a saber: sociodemográficas, ocupacionais, condições de habitação, antropométricas (peso, estatura e índice de massa corporal) e tipo de parto. Já para os RN foram coletados os seguintes dados: idade gestacional, data e hora do nascimento, sexo, peso, comprimento, índice de massa corporal, perímetro cefálico e alimentação ofertada.

Para verificar o hipotireoidismo materno, no momento da entrevista foi observado do cartão do pré-natal ou do exame do pré-natal da nutriz as análises laboratoriais do hormônio estimulador da tireoide (padrão ouro). Os pontos de corte para avaliar a presença de hipotireoidismo foram: 1º trimestre: 0,1 a 2,5 mU/L; 2º trimestre: 0,2 a 3 mU/L e 3º trimestre: 0,3 a 3 mU/L¹⁴

Para o cálculo do estado nutricional pré-gestacional foram utilizados os pontos de corte da nova curva de ganho de peso Kac (2021)¹⁵ com base no índice de massa corporal (IMC) utilizando o peso e altura pré-gestacionais, de onde: Baixo Peso (IMC < 18,5kg/m²) com ganho de peso 9,7 a 12,2 Kg, Eutrófico (IMC ≥ 18,5 - <25 kg/m²) 8,0 a 12,0 Kg, Sobrepeso (≥ 25 - <30 kg/m²) 7,0 a 9,0 Kg e Obesidade (≥ 30 kg/m²) 5,0 a 7,2 Kg.

O ganho de peso gestacional foi calculado subtraindo o peso pré-gestacional do peso da última consulta de pré-natal. Ambos os pesos da nutriz foram coletados da caderneta da gestante. Para o presente estudo, essa variável foi classificada em três categorias (insuficiente, adequado, excessivo)¹⁵ com base no estado nutricional pré-gestacional de acordo com as novas curvas do ministério da saúde.

Para analisar o crescimento dos RNs, foram utilizadas as curvas do Intergrowth-21st para as medidas antropométricas. Sendo avaliado até 14 dias de vida e em um segundo momento entre 15 a 45 dias de vida. O Z-score foi calculado para o peso/idade, altura/idade e perímetro cefálico/idade com base em curvas de crescimento propostas pela OMS em 2006.

O banco de dados, armazenamento e análise foram realizados pelo do programa SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Science), considerando um nível de significância estatística observada menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$). O ganho de peso gestacional foi avaliado como variável exposição.

As variáveis categóricas foram descritas com frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas foram descritas com média e desvio padrão. Foi realizada uma análise bivariada utilizando as classificações do ganho de peso gestacional para as características maternas. Para verificar associações estatisticamente significativas, foi utilizado o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas, e a análise de variância (ANOVA) para variáveis numéricas.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (CEP/IFF), se apresentando de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 2011 - Resolução nº 466/12).

Resultados

Das 49 lactantes que compuseram o estudo, a maioria (44,9%) se declarou branca. A média da idade materna foi de aproximadamente 30 anos, tendo variação entre 18 a 43 anos. Foi observado que 55,1% eram primíparas. Todas as participantes realizaram pré-natal, tendo feito seis ou mais consultas (95,9%) e com início com 1 mês de gestação (53,1%). O parto cesáreo foi o mais frequente (53,1%) e 57,1% dos RNs eram do sexo masculino (Tabela 1).

Das nutrizes participantes 38,8% (19) apresentaram hipotireoidismo. Em relação ao estado nutricional pré-gestacional, foi observado que 57,1% se apresentaram eutróficas, com um IMC médio de 24,74kg/m² e ganho de peso gestacional médio de 12,24Kg (Tabela 1).

Às características maternas e do parto entre os diferentes grupos de GPG foi verificado que a idade gestacional em semanas se apresentou com significância estatística entre os grupos de GPG insuficiente e adequado ($p=0,036$); e insuficiente e excessivo ($p=0,023$) (Tabela 2).

Foi observado que o perímetro cefálico e Z score perímetro cefálico/idade apresentaram diferença estatisticamente significativa no período avaliado entre 15 a 45 dias nos diferentes grupos de ganho de peso gestacional (p -valor $<0,05$). Foi observado que o percentual de recém-nascidos recebendo leite materno exclusivamente permaneceu elevado durante o acompanhamento (Tabela 3).

Foi verificado que apesar de não se mostrar estatisticamente significativo os lactentes de nutrizes com hipotireoidismo materno apresentaram crescimento maior no período entre 15 a 45 dias (Tabela 4)

Discussão

O estado nutricional e o adequado ganho de peso materno são fatores importantes para o bom resultado da gravidez, bem como para a manutenção da saúde no decorrer dos anos, tanto para mãe quanto para o RN¹⁶. No presente estudo foi verificado que em relação às características dos lactentes aos diferentes grupos de GPG, nos primeiros dias de vida dos RNs, os seus dados antropométricos se encontravam menores, isto pode estar relacionado à perda de peso ponderal dos primeiros dias de vida, onde a perda corresponde, principalmente, à redução de fluidos¹⁷, mas também é consequência do uso, pelo RN, de tecido adiposo como fonte de energia¹⁸. Porém, no período compreendido entre 15 e 45 dias pós-parto esse quadro já muda, e percebe-se que os RNs ganharam peso e os seus dados antropométricos mostraram o crescimento deles.

No presente estudo foi observada uma maior prevalência no ganho de peso gestacional excessivo (57,1%) e adequado (28,6%), resultados diferentes ao encontrado nesse estudo foram verificados por Souza *et al.* (2017), que verificou maior prevalência para o ganho de peso insuficiente e adequado (41% e 39,0%) respectivamente¹⁹ e do

estudo realizado por Dell’Osbel *et al* (2019) que verificou que 28,3% apresentaram ganho de peso gestacional insuficiente, 34,8% ganho de peso gestacional adequado²⁰. Porém dois estudos, realizados na região Sul do Brasil, observaram prevalências próximas ao presente estudo, para o ganho de peso gestacional adequado e excessivo (36% adequado, 25,5% excessivo; e 33,6% adequado e 38% excessivo)^{21,22}. Estudos internacionais também apresentaram resultados com maior prevalência para o ganho de peso gestacional excessivo, corroborando com os achados encontrados nesse estudo. Como os estudos de Kominiarek *et al.* (2018) e Lopez-Cepero *et al.* (2018), que observaram elevadas prevalências de ganho de peso gestacional excessivo (46% e 62,8%, respectivamente)^{23,24}.

Avaliando os resultados, é possível observar que as prevalências do ganho de peso gestacional se modificam de acordo com a população estudada. Vale salientar também que o presente estudo utilizou os novos pontos de corte da curva de ganho gestacional preconizados por Kac *et al*¹⁵. Desse modo, foi observado que ocorreu uma elevada prevalência de ganho de peso gestacional excessivo no presente estudo, resultado este que se assemelha a outros estudos observados. Porém, o ganho de peso gestacional excessivo pode estar associado a complicações durante a gestação, tais como: diabetes mellitus gestacional, nascimento de recém-nascido macrossômico e a maior taxa de cesarianas, problemas estes de saúde pública²⁵.

Quanto aos fatores maternos associados ao ganho de peso gestacional, no presente estudo foi observado que as nutrizes com GPG insuficiente apresentaram idade gestacional no parto menor e realizaram menos números de consultas no pré-natal. Como verificado também no Projeto LifeCycle - Obesidade Materna e Grupo de Estudos de Desfechos na Infância, que o GPG foi associado a risco de parto prematuro²⁶. Outro fator associado foi a idade materna, que apesar de não apresentar um resultado estatisticamente significativo, apresentou relação para o ganho de peso gestacional excessivo. Vários estudos observaram que quanto menor idade as gestantes apresentam, maior é o ganho de peso gestacional excessivo. Segundo achados de Dell’Osbel *et al* (2019)²⁰ e Drehmer *et al.* (2013)²⁷, as gestantes mais novas apresentaram maior ganho de peso gestacional excessivo, quando comparado as de mais idade. Ainda, outro estudo mostra que gestantes com mais idade apresentam maior possibilidade de apresentar ganho de peso gestacional insuficiente, enquanto as gestantes mais jovens ganho de peso gestacional excessivo²⁸. Sendo importante salientar

que o ganho de peso gestacional excessivo, pode estar associado a mudanças fisiológicas que geram um aumento nos riscos para a saúde da gestante e do feto e aumentando o risco de um problema de saúde pública, que é a obesidade na vida adulta destes recém-nascidos.

O hipotireoidismo controlado com o uso de hormonioterapia, outro fator materno apesar de não ter sido estatisticamente significativo, mostrou que as nutrizes com esta disfunção apresentaram GPG excessivo. Diferenças na função tireoidiana podem influenciar o risco de sobrepeso e obesidade entre mulheres em idade reprodutiva e, posteriormente, afetar os resultados maternos e infantis. Porém, até o momento, existem poucas informações disponíveis sobre a associação da função tireoidiana com ganho de peso gestacional. O presente estudo observou dados diferentes de vários outras investigações, como o de uma coorte realizado por Pop *et al.* (2013), que observou que níveis de hormônios tireoidianos não controlados durante os três trimestres da gestação apresentou correlação para maior ganho de peso gestacional²⁹. Outro estudo observou que níveis de hormônios tireoidianos não controlados no início da gravidez foram associados a um risco aumentado de ganho de peso gestacional excessivo³⁰. Porém outros dois estudos realizados com mulheres sem e com hipotireoidismo tratadas e com gestação única, verificou ganho de peso gestacional menor^{31,32}.

O Hipotireoidismo materno controlado através do uso de hormonioterapia se mostra muito importante para a saúde materna e do recém-nascido, visto que a desordem tireoidiana descompensada na gestação pode acarretar repercussões maternas e fetais, tais como: hipertensão gestacional, placenta prévia, abortos espontâneos, baixo peso fetal, malformações congênitas, além de redução do quociente de inteligência e, com isso, o acompanhamento dessas gestantes durante o pré-natal é importante para a diminuição da morbidade e mortalidade materno-infantil.

O ganho de peso gestacional se tornou um dos problemas mais importantes na obstetrícia moderna^{33,34}, uma vez que tanto ganho de peso gestacional insuficiente, quanto o ganho de peso gestacional excessivo são frequentemente associados a resultados perinatais adversos, que podem ter um impacto duradouro além do período fetal, influenciando o crescimento e o desenvolvimento do recém-nascido ao longo do período neonatal e da primeira infância^{33,35,36}.

No presente estudo foi observado que as mulheres com ganho de peso gestacional insuficiente e excessivo apresentaram RNs com peso menor, e as com ganho de peso gestacional excessivo amamentaram menos, esses resultados foram verificados em ambos os períodos (de até 14 dias pós-parto e de 15 a 45 dia pós-parto). No período de acompanhamento compreendido entre 15 e 45 dias, foi observada uma significância estatística para o perímetro cefálico e Z score perímetro cefálico/idade desses lactentes. Nossos resultados se assemelham aos achados de outros estudos que encontraram que as gestantes com ganho de peso gestacional excessivo apresentavam RNs com o seu peso de nascimento e seu crescimento pós-nascimento menores.

Estudo realizado por Sun *et al* (2020)³⁷, observou que o ganho de peso gestacional excessivo foi fator de risco para macrossomia e RNs grande para idade gestacional, enquanto o ganho de peso gestacional insuficiente foi um fator de risco para baixo peso ao nascer, indicando que há uma clara correlação entre obesidade materna e tamanho infantil ao nascer. Outros estudos também observaram que estar acima do peso e obesa antes da gravidez e ter um ganho de peso inadequado durante a gravidez podem levar ao aumento das concentrações de glicose, aminoácidos e ácidos graxos livres em mulheres grávidas, aumentando assim, o risco de peso anormal do bebê ao nascer^{38,39,40,41}.

Estudo realizado por Simas *et al* (2012)³⁹, mostrou que, independentemente do índice de massa corporal pré-gestacional, o controle do ganho de peso durante a gravidez é de grande importância para a redução do risco de RNs pequenos para idade e grandes para idade gestacional. Portanto, é de grande importância prestar atenção ao ganho de peso gestacional para garantir pesos normais ao nascimento dos recém-nascidos.

A obesidade infantil pode ter seu desenvolvimento influenciado pela soma de vários motivos, tanto relacionados a fatores pré-gestacionais, como também durante a gestação e no pós-natal, aumentando o risco de um problema de saúde pública. Desse modo o peso materno durante a gravidez deve ser considerado como uma covariável importante, sendo recomendado o envolvimento ativo da equipe profissional no pré-natal no combate à obesidade gestacional e, assim, minimizar algum risco para os RNs.

As limitações encontradas neste estudo são a recusa das nutrizes em participar, dificultando o alcance de um maior número de participantes. Outra limitação importante

relaciona-se à informação autorreferida sobre peso pré-gestacional, que é susceptível a viés de informação. Além disso, tivemos também perda de seguimento das participantes entre a primeira entrevista (n = 49) e a segunda (n = 31).

Nossos resultados contribuem com novos achados a respeito do ganho de peso gestacional, que é considerado uma questão de saúde pública, que podem estar associados ao desenvolvimento e nascimento de recém-nascidos com menor risco de doenças crônicas não transmissíveis, como a obesidade. Sendo assim, o acompanhamento dessas mulheres deve ser feito de forma diferenciada pela equipe multidisciplinar no período pré-natal, a fim de orientá-las neste período tão importante quanto ao ganho de peso gestacional adequado, e assim minimizar ocorrência de desfechos maternos e infantis adversos.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. WHO Expert Committee on Physical Status: the Use Interpretation of Anthropometry. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee [Internet]. Geneva: World Health Organization; 452 p, 1995. Acessado em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Helen Black M, *et al.* Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Jama**, 2017; 317(21), 2207- 2225.
3. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso ML, Boyle JA, Harrison CL, *et al.* Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. **BMC Medicine**, 2018; 16(1):153.
4. Brasil. Ministério da Saúde, 2015. Saúde da Criança: aleitamento materno e alimentação complementar. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
5. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Bases para discussão da política nacional de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno. Brasília: Ed. MS; 2017. (Disponível: 23/07/2021)
6. Wells JC. The thrifty phenotype: an adaptation in growth or metabolism? **Am J Hum Biol.** 2011; 75:65-75.
7. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. **Clin Sci.**, 1998; 95:115-28.
8. Larqué E, Labayn I, Flodmark CE, Lissau I, Czemin S, Moreno LA, *et al.* From conception to infancy-early risk factors for childhood obesity. **Nat Rev Endocrinol.** 2019; 15:456-78.
9. Müller RM; Tomasi E; Facchini LA; Piccini RX *et al.* Excesso de peso e fatores associados em menores de cinco anos em populações urbanas no Brasil. **Rev Bras Epidemiol.**, 2014; 285-296.
10. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. **Am J Obstet Gynecol.** 2003; 189:1698-704.
11. Au CP, Raynes-Greenow CH, Turner RM, Carberry AE, Jeffery H. Fetal and maternal factors associated with neonatal adiposity as measured by air displacement plethysmography: a large cross-sectional study. **Early Hum Dev.**, 2013; 89:839-43.
12. Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano - - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz / Ministério da Saúde. **Norma técnica - Doadoras: Triagem, Seleção e Acompanhamento.** Setembro, 2021, v.1, n. 9. Acesso em: 26 jul. 2022.
13. De Engenharia Sanitária, Centro Pan-Americano; Do Ambiente, Ciências. Guia para o manejo interno de resíduos sólidos em estabelecimentos de saúde. **Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília**, 1997.

14. Alexander EK, Pearce EM, Brent, GA, Brown RS. *Et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. **Thyroid**, 27, n. 3, p. 315-389, 2017.
15. Kac G, Carrilho TRB, Rasmussen KM, Reichenheim ME. *Et al.* Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. **Am J Clin Nutr.**, 2021; 113:1351–1360.
16. Nomura RMY, Paiva LV, Nunes Costa V, Liao AW, Zugaib M. Influência do estado nutricional materno, ganho de peso e consumo energético sobre o crescimento fetal, em gestações de risco. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, 2012; 34(3):107-112.
17. Brace AR. Fluid and electrolyte metabolism. In: Polin AR, Fox W, Abman S, editors. *Fetal and neonatal physiology*. 3rd ed. **Philadelphia: Saunders**; 2004. P. 1341-50.
18. Noel-Weiss J, Courant G, Woodend AK. Physiological weight loss in the breastfed neonate: a systematic review. **Open Med.**, 2008;2:99-110.
19. Souza LA, Csizmar VNF, Reis BM, Castro SS, Meirelles MCCC. Could physical discomforts be related to weight gain and parity in last trimester pregnant women? **Rev. Dor**, 2017; v. 18, n. 1, p. 18-22.
20. Dell’Osbel RSD, Cremonese C, Gregoletto MLO. Ganho de peso gestacional e fatores associados em gestantes e recém-nascidos. **Revista Contexto & Saúde**, 2019; 19, n. 37.
21. Castillo H, Santos IS, Matijasevich A. Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and breastfeeding. **European journal of clinical nutrition**, 2016; v. 70, n. 4, p. 431.
22. Mastella LS, Weinert LS, Gnielka V, Hiraqueta VN, Oppermann MLR, Silveiro SP, Reichelt AJ. Influence of maternal weight gain on birth weight: a gestational diabetes cohort. **Arch Endocrinol Metab.**, 2018; v. 62, n. 1, p. 55-63.
23. Kominiarek MA, Grobman W, Adam E, *et al.* Stress during pregnancy and gestational weight gain. **J Perinatol.**, 2018; 38(5):462-467.
24. Lopez-Cepero A, Leung K, Moore Simas T, Rosal MC. Association Between Obstetric Provider’s Advice and Gestational Weight Gain. **Maternal and Child Health Journal**, 2018; v. 22, n. 8, p. 1.127-1.134.
25. Ornaghi S, Algeri P, Todyrenchuk L, Vertemati E, Vergani P. Impact of excessive pre-pregnancy body mass index and abnormal gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with chronic hypertension. **Pregnancy hypertension**, 2018; v. 12, p. 90-95.
26. LifeCycle Project-Maternal Obesity and Childhood Outcomes Study Group, Voerman E, Santos S, Inskip H, Amiano P, Barros H, Charles MA, Chatzi L, Chrousos GP, Corpeleijn E, Crozier S, Doyon M, Eggesbø M, Fantini MP, Farchi S, Forastiere F, Georgiu V, Gori D, Hanke W, Hertz-Picciotto I, Heude B, Hivert MF, Hryhorczuk D, Iñiguez C, Karvonen AM, Küpers LK, Lagström H, Lawlor DA, Lehmann I, Magnus P, Majewska R, Mäkelä J, Manios Y,

- Mommers M, Morgen CS, Moschonis G, Nohr EA, Nybo Andersen AM, Oken E, Pac A, Papadopoulou E, Pekkanen J, Pizzi C, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Rifas-Shiman SL, Roeleveld N, Ronfani L, Santos AC, Standl M, Stigum H, Stoltenberg C, Thiering E, Thijs C, Torrent M, Trnovec T, van Gelder MMHJ, van Rossem L, von Berg A, Vrijheid M, Wijga A, Zvinchuk O, Sørensen TIA, Godfrey K, Jaddoe VWV, Gaillard R. Association of Gestational Weight Gain With Adverse Maternal and Infant Outcomes. **JAMA.**, 2019 May 7;321(17):1702-1715.
27. Drehmer M. *et al.* Association of second and third trimester weight gain in pregnancy with maternal and fetal outcomes. **PloS One**, 2013; v. 8, n. 1, p. e54704.
 28. Fraga ACSA, Theme Filha MM. Factors associated with gestational weight gain in pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil, 2008. **Cad. Saúde Pública**, 2014; v. 30, n. 3, p. 633-644.
 29. Pop VJ, Biondi B, Wijnen HA, Kuppens SM, Lvader H. Maternal thyroid parameters, body mass index and subsequent weight gain during pregnancy in healthy euthyroid women. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2013; 79:577- 583.
 30. Collares FM, Korevaar TIM, Hofman A, Steegers EAP *et al.* Maternal thyroid function, prepregnancy obesity and gestational weight gain — The Generation R Study: A prospective cohort study. **Clinical Endocrinology.**, 2017; 87:799–806.
 31. Haddow JE, Craig WY, Neveux LM, *et al.* Implications of high free thyroxine (FT4) concentrations in euthyroid pregnancies: the FaSTER trial. **J Clin Endocrinol Metab.**2014; 99:2038- 2044.
 32. Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE, Lambert-Messerlian G, Malone FD, D’Alton ME. An inverse relationship between weight and free thyroxine during early gestation among women treated for hypothyroidism. **Thyroid**. 2015; 25: 949- 953.
 33. Lee FK, Horng HC, Wang PH. Body weight and pregnancy. **Taiwan J Obstet Gynecol.**, 2019; 58:899e900.
 34. Horng HC, Lee WL, Wang PH. Maternal weight gain and birth weight. **J Chin Med Assoc.**, 2021; 84:741e2.
 35. Jan Mohamed HJ, Lim PY, Loy SL, Chang KH, Abdullah AFL. Temporal association of maternal weight gain with early-term and preterm birth and low birth weight babies. **J Chin Med Assoc.**, 2021; 84:722e7.
 36. Hasan SMT, Khan MA, Ahmed T. Institute of Medicine Recommendations on the rate of gestational weight gain and perinatal outcomes in rural Bangladesh. **Int J Environ Res Publ Health**. 2021; 18:6519.
 37. Sun Y, Shen Z, Zhan Y, Wang Y, Ma S, Zhang S *et al.* Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. **BMC Pregnancy Childbirth**. 2020; 20(1):390.
 38. Hull HR, Thornton JC, Ji Y, Paley C, Rosenn B, Mathews P, *et al.* Higher infant body fat with excessive gestational weight gain in overweight women. **Am J Obstet Gynecol**. 2011; 205 (3):211.e1–211.e7.

39. Simas TA, Waring ME, Liao X, Garrison A, Sullivan GM, Howard AE, *et al.* Prepregnancy weight, gestational weight gain, and risk of growth affected neonates. **J Women's Health (Larchmt)**. 2012; 21 (4):410–417.
40. Zhao R, Xu L, Wu M, Li R, Zhang Z, Cao X. Relationship between pre-pregnancy bodymass index, gestational weight gain and birth weight. **Acta Univ Med Anhui**. 2017; 52(05):709–14.
41. Zhao J, Huang W, Qin B, Ruiqing Z. Associations of pre-pregnancy BMI, pregnancy weight gain and newborn weight. **China Med Her**. 2018; 15(30):84–6.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, pré-natal e parto das nutrízes participantes – Rio de Janeiro, 2021 (n=49)

	Média (DP)
Idade materna (anos)	30,33 (±6,98)
Número de moradores	3,78 (±0,941)
IMC pré-gestacional (kg/m²)	24,74 (±5,74)
Ganho de peso gestacional (kg)	12,24 (±4,99)
Idade Gestacional (semanas)	38,35 (±1,91)
Escolaridade	n (%)
Ensino fundamental	2 (4,1%)
Ensino médio	15 (30,6%)
Ensino superior	32 (65,3%)
Cor	
Branca	22 (44,9%)
Preta	4 (8,2%)
Amarela	2 (4,1%)
Parda	21 (42,9%)
Trabalha	
Não	12 (24,5%)
Sim	37 (75,5%)
Renda materna	
Não tem ganhos	2 (4,1%)
≤ 1 salário mínimo	7 (14,3%)
> 1 salário mínimo	40 (81,6%)
Início do pré-natal	
2 meses ou mais	23 (46,9%)
1 mês	26 (53,1%)
Número de consultas	
< 6 consultas	2 (4,1%)
≥ 6 consultas	47 (95,9%)
Estado nutricional pré-gestacional	
Baixo peso	3 (6,1%)
Eutrófica	28 (57,1%)
Sobrepeso	11 (22,4%)
Obesidade	7 (14,3%)
Ganho de peso gestacional ^a	
Insuficiente	7 (14,3%)
Adequado	14 (28,6%)
Excessivo	28 (57,1%)
Sexo RN	
Masculino	28 (57,1%)
Feminino	21 (42,9%)
Paridade	
Primípara	27 (55,1%)
Múltipara	22 (44,9%)
Tipo de parto	
Cesárea	26 (53,1%)
Normal	23 (46,9%)
Hipotireoidismo	
Não	30 (61,2%)
Sim	19 (38,8%)

^aKac (2021)*

Tabela 2 - Características maternas e do parto entre os grupos de ganho de peso gestacional insuficiente e adequado; insuficiente e excessivo; adequado e excessivo Rio de Janeiro, 2021 (n=49).

Características maternas e do parto	Insuficiente (n=7)		p-valor	Ganho de peso gestacional		p-valor	Excessivo (n=28)		p-valor
	Adequado (n=14)	Insuficiente (n=7)		Excessivo (n=28)	Adequado (n=14)		Excessivo (n=28)		
	Média (±DP) ou n (%)	Média (±DP) ou n (%)		Média (±DP) ou n (%)	Média (±DP) ou n (%)		Média (±DP) ou n (%)	Média (±DP) ou n (%)	
Idade materna (anos)	30,43 (±7,20)	29,71(±6,78)	0,826	30,43 (±7,20)	30,61 (±7,25)	0,954	29,71(±6,78)	30,61 (±7,25)	0,703
Escolaridade (anos)	15,43 (±4,46)	13,71 (±3,19)	0,323	15,43 (±4,46)	15,71 (±3,69)	0,861	13,71 (±3,19)	15,71 (±3,69)	0,092
Número de consultas pré-natal	8,86 (±2,67)	10,64 (±3,31)	0,233	8,86 (±2,67)	10,89 (±2,58)	0,730	10,64 (±3,31)	10,89 (±2,58)	0,790
IMC pré-gestacional (kg/m ²)	24,70 (±7,20)	23,70 (±6,96)	0,762	24,70 (±7,20)	25,27 (±4,77)	0,800	23,70 (±6,96)	25,27 (±4,77)	0,395
Idade gestacional (semanas)	36,57 (±3,40)	38,93 (±1,43)	0,036	36,57 (±3,40)	38,50 (±1,37)	0,023	38,93 (±1,43)	38,50 (±1,37)	0,354
Branca	4 (57,1%)	5 (35,7%)	0,341	4 (57,1%)	13 (46,4%)	0,587	5 (35,7%)	13 (46,4%)	0,458
Primípara	4 (57,1%)	5 (35,7%)	0,350	4 (57,1%)	18 (64,3%)	0,728	5 (35,7%)	18 (64,3%)	0,079
Trabalhar	6 (85,7%)	10 (71,4%)	0,454	6 (85,7%)	21 (75,0%)	0,529	10 (71,4%)	21 (75,0%)	0,805
Cesariana	3 (42,9%)	7 (50,0%)	0,757	3 (42,9%)	16 (57,1%)	0,498	7 (50,0%)	16 (57,1%)	0,661
Hipotireoidismo	2 (28,6%)	3 (21,4%)	0,720	2 (28,6%)	14 (50,0%)	0,301	3 (21,4%)	14 (50,0%)	0,068

IMC – índice de massa corporal

Tabela 3 - Características dos lactentes com relação à alimentação e crescimento entre os diferentes grupos de ganho de peso gestacional com até 14 dias e com 15 até 45 dias de vida - Rio de Janeiro, 2021.

Características neonatais	Ganho de peso gestacional			p-valor
	Média (±DP) ou n (%)	Média (±DP) ou n (%)	Média (±DP) ou n (%)	
Período de avaliação	Insuficiente	Adequado	Excessivo	
Até 14 dias*	(n=7)	(n=14)	(n=28)	
Peso RN (g)	2997,90 (±769,07)	3309,30 (±398,3)	3084,50 (±511,52)	0,329
Perímetro cefálico (cm)	33,42 (±2,63)	34,85 (±1,35)	34,57 (±2,66)	0,206
Comprimento (cm)	48,71 (±3,19)	50,64 (±2,13)	49,21 (±2,78)	0,189
IMC (kg/m ²)	12,47 (±1,92)	12,92 (±1,36)	12,72 (±1,24)	0,771
Z score peso/idade	0,44 (±0,82)	0,21 (±0,82)	-0,14 (±1,19)	0,329
Z score perímetro cefálico/idade	0,57 (±1,15)	0,87 (±1,24)	0,70 (±1,17)	0,845
Z score comprimento/idade	0,65 (±1,01)	0,83 (±1,23)	0,20 (±1,41)	0,319
Leite materno exclusivo	6 (85,7%)	13 (92,9%)	22 (78,6%)	0,570
Entre 15 a 45 dias**	(n=6)	(n=6)	(n=19)	
Peso RN (g)	3488,30 (±1007,05)	4205,58 (±514,20)	3904,50 (±802,86)	0,310
Perímetro cefálico (cm)	34,83 (±1,94)	37,00 (±1,41)	37,31 (±1,29)	0,004
Comprimento (cm)	51,00 (±3,22)	53,66 (±2,73)	52,73 (±3,26)	0,340
IMC (kg/m ²)	13,19 (±2,20)	14,65 (±0,85)	14,04 (±1,65)	0,324
Z score peso/idade	1,69 (±1,08)	2,24 (±0,55)	1,60 (±1,40)	0,550
Z score perímetro cefálico/idade	1,70 (±0,92)	2,60 (±0,86)	2,80 (±0,88)	0,044
Z score comprimento/idade	2,03 (±0,68)	2,50 (±0,97)	1,98 (±1,36)	0,659
Leite materno exclusivo	6 (100%)	5 (83,3%)	15 (78,9%)	0,569

LHO^p Leite humano ordenhado e pasteurizado; IMC – índice de massa corporal; *n=49; **n=31

Tabela 4 - Características dos lactentes com relação à alimentação e ao crescimento, na presença ou não do hipotireoidismo materno com até 14 dias e com 15 até 45 dias de vida - Rio de Janeiro, 2021.

Características neonatais	Hipotireoidismo materno		<i>p-valor</i>
	Média (±DP) ou n (%)	Média (±DP) ou n (%)	
Período de avaliação			
Até 14 dias*	Não (n=30)	Sim (n=19)	
Peso RN (g)	3188,9 (±467,87)	3053,40 (±611,90)	0,386
Perímetro cefálico (cm)	34,30 (±1,76)	34,78 (±1,78)	0,351
Comprimento (cm)	49,87 (±2,62)	49,05 (±2,85)	0,312
IMC (kg/m ²)	12,81 (±1,11)	12,64 (±1,71)	0,675
Z score peso/idade	0,14 (±1,03)	-0,12 (±1,12)	0,399
Z score perímetro cefálico/idade	0,57 (±1,30)	0,99 (±0,93)	0,222
Z score comprimento/idade	0,55 (±1,33)	0,28 (±1,33)	0,499
Leite materno exclusivo	26 (86,7%)	15 (78,9%)	0,191
Entre 15 a 45 dias**	Não (n=13)	Sim (n=18)	
Peso RN (g)	3777,30 (±866,09)	3958,10 (±778,99)	0,548
Perímetro cefálico (cm)	36,46 (±1,80)	37,00 (±1,64)	0,395
Comprimento (cm)	52,23 (±2,83)	52,83 (±3,46)	0,611
IMC (kg/m ²)	13,73 (±1,97)	14,18 (±1,45)	0,469
Z score peso/idade	1,61 (±1,25)	1,84 (±1,23)	0,607
Z score perímetro cefálico/idade	2,43 (±1,07)	2,63 (±0,88)	0,557
Z score comprimento/idade	2,09 (±0,76)	2,09 (±1,43)	0,996
Leite materno exclusivo	11 (84,6%)	15 (83,3%)	0,395

8. Considerações Finais

Todos os estudos e esforços que verifique e garanta um adequado aporte nutricional e crescimento aos recém-nascidos são importantes para poder permitir uma melhor qualidade de vida a esse seletivo grupo.

A presente tese investigou a associação entre o hipotireoidismo materno, composição nutricional do leite humano (leite colostro/transição em um primeiro momento e no segundo momento do leite maduro, até 45 dias pós-parto). Avaliou também a associação entre o ganho de peso gestacional e a presença do hipotireoidismo materno no crescimento dos RNs

Sendo assim os principais produtos dessa tese de doutorado foram a confecção de quatro artigos, um de revisão sistemática e os outros da análise dos dados advindos da pesquisa realizada.

A confecção do artigo de revisão sistemática foi de suma importância para identificar e sintetizar as principais evidências relevantes disponíveis sobre a possível influência da doença na tireoide (hipotireoidismo) na composição nutricional do leite humano. Vale destacar que a escolha dessa doença foi pautada na dúvida que existe sobre a ação do hipotireoidismo e seus hormônios, como também na repercussão negativa que a mesma pode acarretar para o binômio mãe-bebê.

Nesse artigo de revisão sistemática, foi observada uma importante lacuna em relação às datas dos estudos selecionados, pois os primeiros artigos foram publicados entre os anos de 1976 e 1979 e durante quase quinze anos não foram encontrados artigos sobre essa temática e essa lacuna amplia mais, pois após o ano de 1994, se passam mais de 20 anos para a última publicação que compôs a revisão. Essa questão é muito importante de ser ressaltada, pois prejudicou bastante a comparação dos achados, sobretudo, no que diz respeito às diferenças das técnicas e instrumentos utilizados na avaliação do leite humano. Apesar de os estudos selecionados terem observado que as doenças na tireoide acarretaram determinadas mudanças na composição nutricional do leite humano, a disparidade desses resultados pode ser parcialmente explicada pelas inúmeras diferenças metodológicas entre os mesmos (tamanho amostral, método empregado na avaliação do leite humano, estágio de lactação, componentes nutricionais avaliados).

O segundo artigo surgiu a partir de um estudo piloto, onde foi observada a importância de realização deste estudo, nele foi observado que por termos no estudo um hospital de gravidez de alto risco, a seleção das participantes com hipotireoidismo no referido hospital seria mais difícil, visto que como colocamos como critério de exclusão mulheres com diagnóstico de hipertensão e diabetes, pois poderiam trazer vieses a pesquisa, e com isso dificultar a seleção amostral. Verificamos nesse estudo na seleção das fichas participantes, que a maioria das selecionadas havia começado a doar o leite com 15 dias ou mais. Contudo, com os resultados encontrados nesse estudo conseguimos conhecer mais o perfil físico-químico e energético das doadoras com disfunção na tireoide e como poderíamos trabalhar mais com a amostra do estudo principal.

O terceiro artigo realizado verificou redução no leite colostro/transição entre nutrízes com hipotireoidismo do carboidrato e no leite maduro foi verificado um aumento do carboidrato entre esse mesmo. Foi verificado também que, o leite colostro/transição em relação ao estado nutricional pré-gestacional da nutríz apresentou aumento no teor de gordura entre o grupo com hipotireoidismo e eutróficas, e para as nutrízes com hipotireoidismo e sobrepeso ou obesidade ocorreu uma diminuição do carboidrato. O leite maduro das nutrízes com hipotireoidismo e eutróficas apresentou um aumento no teor de carboidrato, a pesar de não ter se mostrado significativo foi verificado um aumento no teor de gordura do leite maduro das nutrízes com excesso de peso. É de extrema importância o acompanhamento nutricional contínuo tanto no pré-natal, como no pós-parto a fim de que haja controle efetivo dos níveis hormonais de TSH e do ganho de peso gestacional, minimizando o possível impacto que o hipotireoidismo e o estado nutricional pré-gestacional podem acarretar tanto na composição nutricional do leite humano, como também na produção do leite e no estabelecimento do aleitamento materno.

Já no quarto artigo, foi avaliado que as mulheres apresentaram mais prevalência de ganho de peso gestacional excessivo, com isso, foi verificado que esta foi uma variável relevante, no ganho de peso dos recém-nascidos entre 15 a 45 dias pós-parto. Sendo, este um resultado que demonstra quão importante é a assistência no pré-natal e da necessidade de um bom acompanhamento e vigilância em relação à orientação nutricional e ao ganho de peso das gestantes, visto que um ganho de peso saudável do recém-nascido pode influenciar positivamente nas taxas de doenças crônicas não

transmissíveis na vida adulta. Além disso, foi observado também neste estudo, que as nutrizes com hipotireoidismo materno controlado através do uso de hormonioterapia, apresentaram ganho de peso gestacional excessivo, evidenciando assim, o risco de resultados adversos, não só para as gestantes, mas também para os recém-nascidos, visto que como já falado desordem tireoidiana descompensada na gestação pode acarretar repercussões maternas e fetais.

Por fim, nossos resultados contribuem com novos achados sobre o teor de macronutrientes do leite de nutrizes com hipotireoidismo e sobre o ganho de peso gestacional adequado, sendo este considerado uma questão de saúde pública. Assim, o acompanhamento dessas mulheres deve ser feito de forma diferenciada pela equipe multidisciplinar no período pré-natal, a fim de prepará-las na gestação, quanto ao conhecimento, controle e impacto que patologias como o hipotireoidismo e o excesso de peso podem exercer sobre a composição nutricional do leite humano e o crescimento saudável do recém-nascido, e com isso, minimizar ocorrência de desfechos maternos e infantis adversos.

9. Referências bibliográficas

ABALOVICH, M.; AMINO, N.; BARBOUR, L. A.; COBIN, R. H. *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The journal of clinical Endocrinology & Metabolism**, 92, n. 8_supplement, p. s1-s7, 2007.

ABALOVICH, M.; VÁZQUEZ, A.; ALCARAZ, G.; KITAIGRODSKY, A. *et al.* Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. **Thyroid**, 23, n. 11, p. 1479-1483, 2013.

AHMED, T. B.; EGGESBØ, M.; CRISWELL, R.; UHL, O.; DEMMELMAIR, H.; KOLETZKO, B. Total Fatty Acid and Polar Lipid Species Composition of Human Milk. **Nutrients**, 14, n. 1, p. 158, 2022. <https://doi.org/10.3390/nu14010158>

AKRÉ, J. **Alimentação Infantil: bases fisiológicas**. São Paulo; IBFAN/Instituto de Saúde; 1994. 97 p.

ALDERETE, T. L.; AUTRAN, C.; BREKKE, B. E.; KNIGHT, R. *et al.* Associations between human milk oligosaccharides and infant body composition in the first 6 mo of life. **Am J Clin Nutr**, 102, n. 6, p. 1381-1388, 2015.

ALEXANDER, E. K.; PEARCE, E. N.; BRENT, G. A.; BROWN, R. S. *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. **Thyroid**, 27, n. 3, p. 315-389, 2017.

ALMEIDA, J. A. G. **A evolução dos bancos de leite no Brasil** [videocassete]. Rio de Janeiro: Núcleo de Vídeo do Centro de Informação Científica e Tecnológica da Fundação Oswaldo Cruz, 1992.

ALMEIDA, J. A. G. D. **Amamentação: um híbrido natureza-cultura**. Editora Fiocruz, 1999. 120 p.

ÁLVAREZ-CASTRO, P.; SANGIAO-ALVARELLOS, S.; BRANDÓN-SANDÁ, I.; CORDIDO, F. Función endocrina em la obesidad. **Endocrinología y nutrición**, 58, n. 8, p. 422-432, 2011.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Committee on drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. **Pediatrics**, 108:776-89, 2001.

ANDERSON, S. M. *et al.* Key stages in mammary gland development. Secretory activation in the mammary gland: it's not just about milk protein synthesis!. **Breast cancer research**, v. 9, n. 1, p. 204, 2007.

ANDREAS, N. J.; KAMPMANN, B.; LE-DOARE, K. M. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. **Early human development**, 91, n. 11, p. 629-635, 2015.

AUSTIN, S.; DE CASTRO, C. A.; SPRENGER, N.; BINIA, A. *et al.* Human Milk Oligosaccharides in the Milk of Mothers Delivering Term versus Preterm Infants. **Nutrients**, 11, n. 6, 2019.

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 Medicine**, 7:179-88, 2012.

BALLARD, O.; MORROW, A. L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. **Pediatric Clinics**, 60, n. 1, p. 49-74, 2013.

BALTACI, A. K.; MOGULKOC, R.; BELVIRANLI, M. L-thyroxine-induced hyperthyroidism affects elements and zinc in rats. **Bratisl Lek Listy.**, 114(3):125-8, 2013.

BARBANO, D. M.; CLARK, J. L. Infrared milk analysis — challenges for the future. **Journal of dairy science**, 72, n. 6, p. 1627-1636, 1989.

BARKER, D. J. P.; OSMOND, C.; GOLDING, J.; KUH, D.; WADSWORTH, M. E. J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. **BMJ**, 298:564-71, 1989.

BARRA, G. B.; VELASCO, L. F. R.; PESSANHA, R. D. P.; CAMPOS, A. M. *et al.* Mecanismo molecular da ação do hormônio tireoideano. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 48 (1), 2004.

BARROS, D. C. D.; SAUNDERS, C.; LEAL, M. D. C. Avaliação nutricional antropométrica de gestantes brasileiras: uma revisão sistemática. **Rev Bras Saude Mater Infant.**, 8(4):363-376, 2008.

BARROS, M. D.; YAMASHIRO, E.; BARRETO, O.; SAMPAIO, M. M. S. C. Características do leite de mães de recém-nascidos de baixo peso. **Pediatrics**, v. 6, n. 2, p. 53-57, 1984.

BARROSO, C. F.; MAIA, C. S. C.; MANCINI-FILHO, J.; *et al.* Estado nutricional relativo ao zinco em pacientes com hipertireoidismo. **Nutrire**. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 37 27 res. PO-033, 2012.

BAUER, J.; GERSS, J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. **Clinical nutrition**, 30, n. 2, p. 215-220, 2011.

BECKER, G. E.; SMITH, H. A.; COONEY F. Methods of milk expression for lactating women. **Cochrane Database Syst Rev.**, 29;9(9):CD006170, 2016.

BEGG, E. J.; DUFFULL, S. B.; HACKETT, L. P.; ILETT, K. F. Studying drugs in human milk: Time to unify the approach. **J Hum Lact.**, 18:323-32, 2002.

BENSENOR, I. Thyroid disorders in Brazil: the contribution of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 2, p.1-11, 14, 2019.

BERNARD, J. Y.; ARMAND, M.; PEYRE, H.; GARCIA, C. *et al.* Breastfeeding, Polyunsaturated Fatty Acid Levels in Colostrum and Child Intelligence Quotient at Age 5-6 Years. **J Pediatr**, 183, p. 43-50.e43, 2017.

BETRY, C.; CHALLAN-BELVAL, M. A.; BERNARD, A.; CHARRIE, A. *et al.* Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. **Diabetes & metabolism**, 41, n. 3, p. 248-251, 2015.

BIGGS, D. A.; JOHNSON, G.; SJAUNJA, L. O. Analysis of fat, protein, lactose and total solids [in milk] by infra-red absorption. **International Dairy Federation**, 208, 21-30, 1986.

BODE, L. - Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. **Glycobiology**, 22, n. 9, p. 1147-1162, 2012.

BODE, L. Human Milk Oligosaccharides: Next-Generation Functions and Questions. **Nestle Nutr Inst Workshop Ser**, 90, p. 191-201, 2019.

BOQUIEN, C.Y. Human milk: An ideal food for nutrition of preterm newborn. **Front. Pediatr**. 6, 295, 2018.

BOREWICZ, K.; GU, F.; SACCENTI, E.; ARTS, I. C. W. *et al.* Correlating Infant Faecal Microbiota Composition and Human Milk Oligosaccharide Consumption by Microbiota of One-Month Old Breastfed Infants. **Mol Nutr Food Res**, p. e1801214, 2019.

BOSI, M. L. M.; MACHADO, M. T. Amamentação: um resgate histórico. **Cadernos Esp**, 1, n. 1, p. 17-25, 2005.

BRANDÃO-NETO, J.; SATURNINO, A. C. R. D.; LEITE, L. D.; DE MEDEIROS ROCHA, É. D. *et al.* Lack of acute zinc effect on thyrotropin-releasing hormone-stimulated thyroid-stimulating hormone secretion during oral zinc tolerance test in healthy men. **Nutrition research**, 26, n. 10, p. 493-496, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno. **Manejo e promoção do aleitamento materno**: curso de 18 horas para equipes de maternidades. Brasília, 2003. 155 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Banco de leite humano: funcionamento, prevenção e controle de riscos**/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Anvisa, 2008. 160 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias**/Ministério da Saúde, Secretaria da Atenção à Saúde, Departamento de

Ações Programáticas e Estratégicas. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 92 p., 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas.** – 2. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.4 v. : il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Bases para a discussão da Política Nacional de Promoção, Proteção e Apoio ao Aleitamento Materno / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.68 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. **Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 265 p.: Il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 128.: il.,2022.

BRASIL. Rede Global de Bancos de Leite Humano [Internet]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, c2022. Disponível em: <<https://rblh.fiocruz.br/pagina-inicial-rede-blh>>. Acesso em: Outubro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para a organização da Vigilância Alimentar e Nutricional na Atenção Primária à Saúde** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Universidade Federal de Sergipe. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 51 p. : il.

BZIKOWSKA-JURA, A. *et al.* Nutrição materna e composição corporal durante a amamentação: associação com a composição do leite humano. **Nutrientes**, v. 10, n. 10, pág. 1379, 2018.

CALIL, V. M. L. T.; FALCÃO, M. C. Composição do leite humano: o alimento ideal. **Revista de Medicina**, 82, n. 1-4, p. 1-10, 2003.

CALVANO, L. M. O poder imunológico do leite materno. *In: Amamentação: bases científicas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.57-65, 2005.

CAMELO JÚNIOR, J. S.; HECK, A. R. Nutrição do recém-nascido a termo – apologia da amamentação. *In: MONTEIRO, J. P.; CAMELO JR., J. Caminhos da nutrição e*

terapia nutricional: da concepção à adolescência. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.109-131, 2007.

CAMPO VERDE ARBOCCÓ, F.; SASSO, C.V.; ACTIS, E.A.; CARÓN, R.W.; HAPON, M.B.; JAHN, G.A. Hypothyroidism advances mammary involution in lactating rats through inhibition of PRL signaling and induction of LIF/STAT3 mRNAs. **Mol Cell Endocrinol.**, 5, n. 419, p. 18-28, 2016.

CAO, X.; SONG, D.; YANG, M.; YANG, N. *et al.* – Comparative Analysis of Whey N-Glycoproteins in Human Colostrum and Mature Milk. **J Agric Food Chem.**, 65, n. 47, p. 10360-10367, 2017.

CAPUCO, A.V.; CONNOR, E.E.; WOOD, D.L. Regulation of Mammary Gland Sensitivity to Thyroid Hormones During the Transition from Pregnancy to Lactation. **Exp Biol Med (Maywood)**., 233, p. 1309-1314, 2008.

CARMO, M.G.T.; COLARES, L.G.T.; SAUNDERS, C. Nutrição na lactação. *In:* ACCIOLY, E.; SAUNDERS, C. LACERDA E.M.A. (Ed.) **Nutrição em obstetrícia e pediatria.** Rio de Janeiro: Cultura Médica, p. 225-246, 2004.

CHAKER L.; BIANCO A. C.; JONKLAAS J.; PEETERS R. P. Hypothyroidism. **Lancet.**, n. 390, p. 1550–1562, 2017.

CHAVES, R. G.; LAMOUNIER, J. A. Uso de medicamentos durante a lactação. **J Pediatr (Rio J)**, n. 80, p. S189-S198, 2004. Supl. 5.

CHAVES R. G.; LAMOUNIER J. A.; CÉSAR C. C. Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. **Rev Paul Pediatr**, 25, n. 3, p. 276-88, 2007.

CHIOVATO, L.; MAGRI, F.; CARLÉ, A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. **Adv Ther.**, n. 36, p. 47-58, 2019. Suppl 2.

COLLADO, M. C.; CERNADA, M.; BAÜERL, C.; VENTO, M. *et al.* Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. **Gut Microbes**, 3, n. 4, p. 352-365, 2012.

COLLARES F. M.; KOREVAAR T. I. M.; HOFMAN A.; STEEGERS E. A. P. *et al.* Maternal thyroid function, prepregnancy obesity and gestational weight gain-The Generation R Study: A prospective cohort study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 87, n. 6, p. 799-806, 2017.

COLLINS, J.; GOUGH, S. Autoimmunity in thyroid disease. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, 29, n. 2, p. S417-S424, 2002.

COOPER, D. S. Antithyroid drugs: To breast-feed or not to breast-feed. **American journal of obstetrics and gynecology**, 157, n. 2, p. 234-235, 1987.

COOPER, D. S. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. **Endocrinol Metab Clin North Am**, n. 27, p. 225-47, 1998.

COOPER, D. S. Antithyroid drugs. **New England Journal of Medicine**, 352, n. 9, p. 905-917, 2005.

COOPER, D. S.; BIONDI, B. Subclinical thyroid disease. **Lancet**, 379, n. 9821, p. 1142-1154, 2012.

COUTINHO, S. B. **Aleitamento materno em situações especiais**. In: **Rego Jd. Aleitamento Materno**. 205-216p, 2001.

DAL BOSCO, S. M. Terapia nutricional em pediatria. **São Paulo: Atheneu**, p. 395, 2010.

DAVIES, G. A.; MAXWELL, C.; MCLEOD, L.; GAGNON, R.; BASSO, M.; BOS, H. *et al.*; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical Practice Guidelines: Obesity in pregnancy. No. 239, February 2010. **Int J Gynaecol Obstet.**, 110, n. 2, p. 167-73, 2010.

DE ENGENHARIA SANITÁRIA, Centro Pan-Americano; DO AMBIENTE, Ciências. Guia para o manejo interno de resíduos sólidos em estabelecimentos de saúde. **Organização Pan-Americana da Saúde. Brasília**, 1997.

DE LUCA, A.; FRASQUET-DARRIEUX, M.; GAUD, M.; CHRISTIN, P. *et al.* - Higher Leptin but Not Human Milk Macronutrient Concentration Distinguishes. **PLoSOne**, 11, n. 12, p. 0168568, 2016.

DEAN, S. Tratamento nutricional clínico de distúrbios da tireoide e condições relacionadas. In: Mahan LK, Escott-stump S, Raymond JL. **Krause alimentos, nutrição e dietoterapia**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 711-724, 2012.

DIEHL, L. A.; BRANDÃO NETO, R. A. Principais temas em endocrinologia para residência médica. In: **Principais temas em Endocrinologia para Residência Médica**, 1. ed. São Paulo: Medcel, 2016. v. 2. 519p.

DONG, A. C.; STAGNARO-GREEN A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Thyroid**, 29, n. 2, p. 278-289, 2019.

DOS SANTOS, M. **Análise do Leite Materno de Recém-Nascidos a Termo e Prematuros Internados em UTI Neonatal**. 2018. 42f. Trabalho de conclusão da Residência (Residência Multiprofissional em Neonatologia) - Programa de pós-graduação modalidade Lato Sensu da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo, 2018

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.**, 30, n. 11, p. 1302- 1308, 2017.

DRUGS AND LACTATION DATABASE (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006–. **Thyroid**, 2021. PMID: 30000798.

DUNTAS, L. H.; BIONDI, B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. **Thyroid**, 23, n. 6, p. 646-653, 2013.

EMMETT, PM; ROGERS, IS. Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. **Early Hum Develop**, 49, p. 7–28, 1997.

ERTEK, S.; CICERO, A. F. G.; CAGLAR, O.; ERDOGAN, G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. **Hormones.**, 9, n. 3, p. 263-268, 2010.

ESPIRITO SANTO, L. C.; MONTEIRO, F. R. *et al.*. Políticas públicas de aleitamento materno. *In: Amamentação: Bases Científicas*, 4 ed. 2017. 554 p.

FAVARETTO, M.; VIRCZOREK, A. L.; DA SILVA, C. M.; TEIXEIRA, J. J. V. *et al.* Composição lipídica e proteica do leite humano pré e pós-pasteurização. **Visão Acadêmica**, 17, n. 4, 2017.

FEFERBAUM, R.; QUINTAL, V. S.; ARAÚJO, M. C. K. D. Nutrição enteral do recém-nascido de baixo peso. **Nutrição do recém-nascido**. São Paulo: Atheneu, 2005.

GABRIELLI, O.; ZAMPINI, L.; GALEAZZI, T.; PADELLA, L. *et al.* Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. **Pediatrics**, 128, n. 6, p. e1520-1531, 2011.

GAILLARD, R.; FELIX, J. F.; DUIJTS, L.; JADDOE, V. W. Childhood consequences of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, 93, n. 11, p. 1085-9, 2014.

GALOFRÉ, J. C.; HABER, R. S.; MITCHELL, A. A.; PESSAH, R.; DAVIES, T. F. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. **Thyroid**, 20, n. 8, p. 901-8, 2010.

GARCÍA-LARA, N. R.; ESCUDER-VIECO, D.; GARCÍA-ALGAR, O.; DE LA CRUZ, J. *et al.* Effect of freezing time on macronutrients and energy content of breastmilk. **Breastfeeding medicine**, 7, n. 4, p. 295-301, 2012.

GÄRTNER, R.; GASNIER, B. C. H.; DIETRICH, J. W.; KREBS, B. *et al.* Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 87, n. 4, p. 1687-1691, 2002.

GIRAY, B.; ARNAUD, J.; SAYEK, İ.; FAVIER, A. *et al.* Trace elements status in multinodular goiter. **Journal of trace elements in medicine and biology**, 24, n. 2, p. 106-110, 2010.

GIUFFRIDA, F.; CRUZ-HERNANDEZ, C.; BERTSCHY, E.; FONTANNAZ, P. *et al.*

Temporal Changes of Human Breast Milk Lipids of Chinese Mothers. **Nutrients**, 8, n. 11, 2016.

GOEHRING, K. C.; KENNEDY, A. D.; PRIETO, P. A.; BUCK, R. H. Direct evidence for the presence of human milk oligosaccharides in the circulation of breastfed infants. **PLoS One**, 9, n. 7, p. e101692, 2014.

GOLDFEDER, R. T. Tireoide e nutrição. Silva SMC, Mura JDP. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia**. 2ª ed. São Paulo: Roca, p. 1003-1012, 2010. 1263 p.

GOLDMAN, A.S. *et al.* Anti-inflammatory properties of human milk. **Acta Paediatr. Scand.**, Heising, v.75, n.5, p.689, 1986.

GOLDMAN, L. Cecil Medicina/Lee Glodman, Denis. Ausielo. **Medicina Interna** [tradução Adriana Pitela Sudre, *et al.*] 23ª edição. Rio Janeiro: Elsevier, 2009.

GOLDSTEIN, R. F.; ABELL, S. K.; RANASINHA, S.; MISSO, M. *et al.* Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA.**, 317, n. 21, p. 2207-2225, 2017.

GRENOV, B.; BRIEND, A.; SANGILD, P. T.; THYMANN, T. *et al.* Undernourished children and milk lactose. **Food and nutrition bulletin**, 37, n. 1, p. 85-99, 2016.

GROTE, V.; VERDUCI, E.; SCAGLIONI, S.; VECCHI, F. *et al.* Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. **European journal of clinical nutrition**, 70, n. 2, p. 250, 2016.

GUGLIELMI, R.; GRIMALDI, F.; NEGRO, R. *et al.* Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, n. 18, p. 235–240, 2018

HALE, T. W. Medications in breastfeeding mothers of preterm infants. **Pediatr Ann.**, n. 32, p. 337-47, 2003.

HAPON MB, SIMONCINI M, VIA G, JAHN GA. Effect of hypothyroidism on hormone profiles in virgin, pregnant and lactating rats, and on lactation. **Reproduction**, 126, n. 3, p. 371-82, 2003.

HAPON, M. B.; VARAS, S. M.; GIMENEZ, M. S.; JAHN, G. A. Reduction of Mammary and Liver Lipogenesis and Alteration of Milk Composition during Lactation in Rats by Hypothyroidism. **Thyroid**, 17, n. 1, p.11-18, 2007.

HAWKINS, B. R.; DAWKINS, R. L.; BURGER, H. G.; MACKAY, I. R. *et al.* Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. **The Lancet**, 316, n. 8203, p. 1057-1059, 1980.

HIBBERD, C. M.; BROOKE, O. G.; CARTER, N. D.; HAUG, M. *et al.* Variation in the composition of breast milk during the first 5 weeks of lactation: implications for the

feeding of preterm infants. **Archives of Disease in Childhood**, 57, n. 9, p. 658-662, 1982.

HUBER, G.; STAUB, J.-J.; MEIER, C.; MITRACHE, C. *et al.* Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 87, n. 7, p. 3221-3226, 2002.

HUDA, S. S.; BRODIE, L. E.; SATTAR, N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. **Semin Fetal Neonatal Med.**, 15, n. 2, p. 70-6, 2010.

HUDZIK, B., ZUBELEWICZ-SZKODZINSKA, B. Antithyroid drugs during breastfeeding. **Clin Endocrinol (Oxf)**, n. 85, p. 827-30, 2016.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) and NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE TO REEXAMINE IOM PREGNANCY WEIGHT GUIDELINES; RASMUSSEN, K. M.; YAKTINE A. L., editors. **Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines**. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.

ILSI. **Dinâmica da composição do leite humano e suas implicações clínicas**. In, (São Paulo : ILSI Brasil- International Life Sciences Institute do Brasil), v. 8, 2018.

INNIS, S. M. Human milk: maternal dietary lipids and infant development. **Proceedings of the Nutrition Society**. Cambridge University Press; 66, n. 3, p. 397–404, 2007.

KAC, G.; CARRILHO, T. R. B.; RASMUSSEN, K. M.; REICHENHEIM, M. E. *et al.* Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. **Am J Clin Nutr**, n. 113, p. 1351–1360, 2021.

KITAHARA, C. M.; PLATZ, E. A.; LADENSON, P. W.; MONDUL, A. M. *et al.* Body fatness and markers of thyroid function among US men and women. **PLoS One**, 7, n. 4, p. e34979, 2012.

KOHRLE, J.; JAKOB, F.; CONTEMPRE, B.; DUMONT, J. E. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. **Endocrine reviews**, 26, n. 7, p. 944-984, 2005.

KON, I. Y.; SHILINA, N. M.; GMOSHINSKAYA, M. V.; IVANUSHKINA, T. A. The study of breast milk IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels as possible reasons of high weight gain in breast-fed infants. **Ann Nutr Metab**, 65, n. 4, p. 317-323, 2014.

KONNO, N.; MAKITA, H.; YURI, K.; IIZUKA, N. *et al.* Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 78, n. 2, p. 393-397, 1994.

KOYYADA A.; ORSU P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. **Tzu Chi Med J.**, 10; 32, n. 4, p. 312-317, 2020.

KRAMER, M. S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bull World Health Organ**, 65, n. 5, p. 663-737, 1987.

KRAMER, M. S. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy (Cochrane Review). **Cochrane Library**. Issue 4. Oxford: Update Software; 2002.

KREISSL, A.; ZWIAUER, V.; REPA, A.; BINDER, C. *et al.* Human Milk Analyser shows that the lactation period affects protein levels in preterm breastmilk. **Acta Paediatr.**, 105, n. 6, p. 635-640, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. Robbins & Cotran. **Patologia-bases patológicas das doenças**. Elsevier Brasil, 2015. 1440 p.

KUNZ, C.; RODRIGUEZ-PALMERO, M.; KOLETZKO, B.; JENSEN, R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. **Clin Perinatol**, 26, n. 2, p. 307-333, 1999.

KUNZ, C.; RUDLOFF, S.; BAIER, W.; KLEIN, N. *et al.* Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. **Annu Ver Nutr**, 20, p. 699-722, 2000.

LAMOUNIER, J. A.; VIEIRA, G. O.; GOUVÊA, L. C. Composição do leite humano-Fatores nutricionais. Rego JD. **Aleitamento Materno**. São Paulo: Atheneu, p. 47-58, 2001.

LAURBERG, P.; PEDERSEN, I. B.; KNUDSEN, N.; OVESEN, L. *et al.* Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. **Thyroid**, 11, n. 5, p. 457-469, 2001.

LAURINDO, V. M.; CALIL, T.; LEONE, C. R.; RAMOS, J. L. A. Composição nutricional do colostro de mães de recém-nascidos de termo adequados e pequenos para a idade gestacional. III – Condições que alteram a composição nutricional do leite humano. **Pediatria** São Paulo. 1991.

LAWRENCE, R. A. **La lactancia materna**. 4. Ed. Madrid: Mosby, 73, 1996. 892 p.

LAWRENCE, R. A.; LAWRENCE, R. M. **Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession**. 9th edition. Elsevier, 4, p. 93-144, 2022. 1088 p.

LEE S. Y.; PEARCE E. N. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. **Nat Rev Endocrinol.**, 18, n. 3, p. 158-171, 2022.

LEGHI, G. E.; NETTING, M. J.; MIDDLETON, P. F.; WLODEK, M. E. *et al.* The impact of maternal obesity on human milk macronutrient composition: A systematic review and meta-analysis. **Nutrients.**, 27;12, n. 4, p. 934, 2020.

LIRA, B. F. **Qualidade da fração lipídica do leite humano ordenhado e processado**. 2002. Dissertação (Mestrado em Nutrição) - Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2002.

LUCAS, A.; GIBBS, J. A.; LYSTER, R. J. L.; BAUM, J. D. Creamatocrit: simple clinical technique for estimating fat concentration and energy value of human milk. **Br med J**, 1, n. 6119, p. 1018-1020, 1978.

LÖNNERDAL, B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. **The American journal of clinical nutrition**, 77, n. 6, p. 1537S-1543S, 2003.

MAHMOODIANFARD, S.; VAFA, M.; GOLGIRI, F.; KHOSHNIAT, M. *et al.* Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial. **J Am Coll Nutr.**, 34, n. 5, p. 391-399, 2015.

MÄKELÄ, J.; LINDERBORG, K.; NIINIKOSKI, H.; YANG, B. *et al.* Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. **Eur J Nutr**, 52, n. 2, p. 727-735, 2013.

MANDEL, D; LUBETZKY R, DOLLBERG S. Fat and energy contents of expressed human breast milk in prolonged lactation. **Pediatrics.**, 116, p. 432-435, 2005.

MANDEL, S. J.; COOPER, D. S. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 86, n. 6, p. 2354-2359, 2001.

MARQUES, M. C. D. S.; MELO, A. D. M. Amamentação no alojamento conjunto. **Revista CEFAC**, 10, n. 2, p. 261-271, 2008.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, N.; ALVAREZ, C. V.; FERNØ, J.; NOGUEIRAS, R. *et al.* Hypothalamic effects of thyroid hormones on metabolism. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, 28, n. 5, p. 703-712, 2014.

MATHES, W. F.; AYLOR, D. L.; MILLER, D. R.; CHURCHILL, G. A. *et al.* Architecture of energy balance traits in emerging lines of the Collaborative Cross. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, 300, n. 6, p. E1124-E1134, 2011.

MATOS, L.; AFONSO, A. Gravidez e Amamentação. Efeitos Secundários dos Fármacos Usados no Tratamento das Doenças da Tiróide, Sobre o Feto e o Recém-Nascido. **Acta medica portuguesa**, 16, p. 355-358, 2003.

MCJARROW, P.; RADWAN, H.; MA, L.; MACGIBBON, A. *et al.* Human Milk Oligosaccharide, Phospholipid, and Ganglioside Concentrations in Breast Milk from United Arab Emirates Mothers: Results from the MISC Cohort. **Nutrients**, 11, n. 10, p. 2400, 2019.

MOLICA, F.; MOREL, S.; KWAK, B. R.; ROHNER-JEANRENAUD, F. *et al.* Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. **Thromb Haemost.**, 113, n. 03, p. 553-566, 2015.

MORGANO, M. A.; SOUZA, L. A.; M NETO, J.; RONDÓ, P. H. C. Composição mineral do leite materno de bancos de leite. **Food Science and Technology**, 25, n. 4, p. 819-824, 2005.

MOTIL, K. J.; THOTATHUCHERY, M.; MONTANDON, C. M.; HACHEY, D. L.; BOUTTON, T. W.; KLEIN, P. D.; GARZA, C. Insulin, cortisol and thyroid hormones modulate maternal protein status and milk production and composition in humans. **J Nutr.**, 124, n. 8, p. 1248-57, 1994.

MOURA, E. C. Nutrição. *In*: CARVALHO, M. R. DE; TAMEZ, R. N. **Amamentação: bases científicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p.26-56.

MUNBLIT, D.; TRENEVA, M.; PERONI, D.; COLICINO, S. *et al.* - Colostrum and Mature Human Milk of Women from London, Moscow, and Verona. **Nutrients**, 8, n. 11, p. 695, 2016.

MULDER, J. E. Thyroid disease in women. **Medical Clinics of North America**, 82, n. 1, p. 103-125, 1998.

MULLER, A. F.; BERGHOUT, A.; WIERSINGA, W. M.; KOOY, A. *et al.* Thyroid function disorders-Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. **Neth J Med.**, 66, n. 3, p. 134-42, 2008.

NASCIMENTO, M. B. R. D.; ISSLER, H. Breastfeeding: making the difference in the development, health and nutrition of term and preterm newborns. *Rev. Hosp. Clín*, 58, n. 1, p. 49-60, 2003.

NAVA-OCAMPO, A. A.; SOLDIN, O. P.; KOREN, G. Hypothyroidism during pregnancy. *Can Fam Physician*, 50, n. 4, p. 549-551, 2004.

NEGRO, R.; GRECO, G.; MANGIERI, T.; PEZZAROSSA, A. *et al.* The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 92, n. 4, p. 1263-1268, 2007.

NEVILLE, M. C.; MCFADDEN, T. B.; FORSYTH, I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. **J Mammary Gland Biol Neoplasia.**, 7, n. 1, p. 49-66, 2002.

NEWBURG, D. S. Innate immunity and human milk. **J Nutr**, 135, n. 5, p. 1308-1312, 2005.

NEWTON, E. R.; HALE T. W. Drugs in Breast Milk. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, 58, n. 4, p. 868-84, 2015.

NOLAN, L. S.; PARKS, O. B.; GOOD, M. A Review of the Immuno modulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. **Nutrients**, 12, n. 1, p. 14, 2019.

NOVAK, E. M.; INNIS, S. M. Impact of maternal dietary n-3 and n-6 fatty acids on milk medium-chain fatty acids and the implications for neonatal liver metabolism. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, 301, n. 5, p. E807-E817, 2011.

NOVAK, F. R.; ALMEIDA, J. A. G. D.; VIEIRA, G. O.; LUCIANA, M. Colostró humano: fonte natural de probióticos? **Jornal de Pediatria**, 77, n. 4, p. 265-270, 2001.

OLIVEIRA, V.; MALDONADO, R. R. Hipotireoidismo e hipertireoidismo – Uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. **Interciência & Sociedade**, 3, n. 2, 2014.

OLMOS, R. D.; FIGUEIREDO, R. C.; AQUINO, E. M.; LOTUFO, P. A.; BENSENOR, I. M. Gênero, raça e influência socioeconômica no diagnóstico e tratamento dos distúrbios da tireoide no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Braz J Med Biol Res**, 48, n. 8, p. 751–758, 2015,

PALMEIRA, P.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Immunology of breastmilk. **Rev Assoc Med Bras**, 62, n. 6, p. 584-593, 2016.

PAPANASTASIOU, L.; VATALAS, I.-A.; KOUTRAS, D. A.; MASTORAKOS, G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. **Thyroid**, 17, n. 8, p. 729-739, 2007.

PARK, S. Y.; WILKENS, L. R.; MURPHY, S. P.; MONROE, K. R. *et al.* Body mass index and mortality in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort Study. **European journal of epidemiology**, 27, n. 7, p. 489-497, 2012.

PARK, H. K.; AHIMA, R. S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuro endocrine function and metabolism. **Metabolism**, 64, n. 1, p. 24-34, 2015.

PENELLO, L. M.; LUGARINHO, L. P. Estratégia brasileiras e brasileiros saudáveis: a contribuição da Estratégia brasileiras e brasileiros saudáveis para a construção de uma política de atenção integral à saúde da criança. *In: **Estratégia brasileiras e brasileiros saudáveis: a contribuição da estratégia brasileiras e brasileiros saudáveis para a construção de uma política de atenção integral à saúde da criança***, 2013.

PENNA, F. J.; NICOLI, J. R. Influência do colostro na colonização bacteriana normal do trato digestivo do recém-nascido. **Jornal de pediatria**, 77, n. 4, p. 251-252, 2001.

PETERSON, R.; CHEAH, W. Y.; GRINYER, J.; PACKER, N. Glycoconjugates in human milk: protecting infants from disease. **Glycobiology**, 23, n. 12, p. 1425-1438, 2013.

PRUMMEL, M. F.; STRIEDER, T.; WIERSINGA, W. M. The environment and autoimmune thyroid diseases. **European Journal of Endocrinology**, 150, n. 5, p. 605-618, 2004.

PYZIK, A.; GRYWALSKA, E.; MATYJASZEK-MATUSZEK, B.; ROLIŃSKI, J. Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far?. **J Immunol Res.**, 2015:979167, 2015.

RASMUSSEN, K. M.; ABRAMS, B.; BODNAR, L. M.; BUTTE, N. F.; CATALANO, P. M.; MARIA SIEGARIZ, A. Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. **Obstet Gynecol.**, 116, n. 5, p. 1191-5, 2010.

REBELO, C. B. P. **The influence of diet on gut microbiota in the first two years of life.** Revisão temática, 1.º ciclo em ciências da nutrição/unidade curricular estágio. Faculdade de ciências da nutrição e alimentação da universidade do porto. Tese Licenciatura, 2022.

REN, R.; JIANG, X.; ZHANG, X.; GUAN, Q. *et al.* Association between thyroid hormones and body fat in euthyroid subjects. **Clin Endocrinol**, 80, n. 4, p. 585-590, 2014.

ROLLINS, N. C.; BHANDARI, N.; HAJEEDHOY, N.; HORTON, S. *et al.* Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? **The Lancet**, 387, n. 10017, p. 491-504, 2016.

ROMALDINI, J. H.; SGARBI, J. A.; FARAH, C. S. Disfunções mínimas da tiróide: hipotireoidismo subclínico e hipertireoidismo subclínico. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 48, n. 1, p. 147-58, 2004.

ROSE, N. R.; RASOOLY, L.; SABOORI, A. M.; BUREK, C. L. Link in iodine with autoimmune thyroiditis. **Environmental Health Perspectives**, 107, n. 5, p. 749-752, 1999.

RUHAAK, L.; STROBLE, C.; UNDERWOOD, M.; LEBRILLA, C. - Detection of milk oligosaccharides in plasma of infants. **Anal Bioanal Chem**, 406, n. 24, p. 5775-5784, 2014.

RUIZ, L.; ESPINOSA-MARTOS, I.; GARCÍA-CARRAL, C.; MANZANO, S. *et al.* What's Normal? Immune Profiling of Human Milk from Healthy Women Living in Different Geographical and Socioeconomic Settings. **Front Immunol**, 8, p. 696, 2017.

RUWHOF, C.; DREXHAGE, H. A. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. **Thyroid**, 11, n. 5, p. 427-436, 2001.

SANDHOLT, C. H.; HANSEN, T.; PEDERSEN, O. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies. **Nutrition & diabetes**, 2, n. 7, p. e37-e37, 2012.

SANTINI, F.; MARZULLO, P.; ROTONDI, M.; CECCARINI, G. *et al.* The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. **Eur J Endocrinol**, 171, n. 4, p. R137-152, 2014.

SARNI, R. S.; VITOLO, M. R.; LOPEZ, F. A.; LA TORRE, L. P. G. D. *et al.* Estudos das gorduras totais, valor calórico e ácidos graxos do colostro de adolescentes mães de

recém-nascidos a termo, pequeno para a idade gestacional. **J. pediatr. (Rio J.)**, 68, n. 7/8, p. 262-267, 1992.

SASSA, A. H.; SCHIMIDT, K. T.; RODRIGUES, B. C.; ICHISATO, S. M. T.; HIGARASHI, I. H.; MARCON, S. S. Bebês pré-termo: aleitamento materno e evolução ponderal. **Rev. Bras Enferm.**, 67, n. 4, p. 594-600; 2014.

SCHANLER, R. J.; HURST, N. M.; LAU, C. The use of human milk and breastfeeding in premature infants. **Clin Perinatol**, 26, n. 2, p. 379-398, vii, 1999.

SECTION ON, B. Breastfeeding and the use of human milk. **Pediatrics**, 129, n. 3, p. e827-e841, 2012.

SILVA, A. S.; MACIEL, L. M. Z.; MELLO, L. M.; MAGALHÃES, P. K. R.; NUNES, A. A. Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária à saúde. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 55, n. 4, p. 380-388, 2011.

SILVA, F. F. **Qualidade do leite materna em banco de leite humano: aspectos bacteriológicos, físico-químicos e perfil de aminos bioativas.** 2008. Dissertação. (Mestrado em Ciência dos Alimentos) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2008.

SILVA, RKC; SOUZA, NL; SILVA, RAR; SILVA, JB; LADISLÁO, NBPR; OLIVEIRA, SIM. O ganho de peso em prematuros relacionado ao tipo de leite. **Rev. Eletr. Enf.**, 16, n. 3, p. 535-41; 2014.

SILVA, V. G. **Normas técnicas para bancos de leite humano: uma proposta para subsidiar a construção de boas práticas.** 2004. Tese (Doutorado em Saúde da Mulher e da criança) – Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2004

SIMS, C. R.; LIPSMEYER, M. E.; TURNER, D. E.; ANDRES A. Human milk composition differs by maternal BMI in the first 9 months postpartum. **Am J Clin Nutr.**, 1; 112, n. 3, p. 548-557, 2020.

SURKS, M. I.; ORTIZ, E.; DANIELS, G. H.; SAWIN, C. T. *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. **Jama**, 291, n. 2, p. 228-238, 2004.

TENG, W.; SHAN, Z.; TENG, X.; GUAN, H. *et al.* Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. **New England Journal of Medicine**, 354, n. 26, p. 2783-2793, 2006.

THURL, S.; MUNZERT, M.; BOEHM, G.; MATTHEWS, C. *et al.* Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. **Nutr Rev**, 75, n. 11, p. 920-933, 2017.

TINOCO, S. M.; SICHIERI, R.; MOURA, A. S.; SANTOS, F. S.; CARMO, M. G. Importância dos ácidos graxos essenciais e os efeitos dos ácidos graxos trans do leite materno para o desenvolvimento fetal e neonatal. **Cad Saúde Pública**, 23, n. 3, p. 525-34, 2007.

TRIGGIANI, V.; TAFARO, E.; GIAGULLI, V. A.; SABBÀ, C. *et al.* Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, 9, n. 3, p. 277-294, 2009.

TUNBRIDGE, W. M. G.; VANDERPUMP, M. P. J. Population screening for autoimmune thyroid disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, 29, n. 2, p. 239-253, 2000.

UNDERWOOD, M. A.; GAERLAN, S.; DE LEOZ, M. L.; DIMAPASOC, L. *et al.* Human milk oligosaccharides in premature infants: absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota. **Pediatr Res**, 78, n. 6, p. 670-677, 2015.

URASHIMA, T.; HIRABAYASHI, J.; SATO, S.; KOBATA, A. Human Milk Oligosaccharides as Essential Tools for Basic and Application Studies on Galectins. **Trends in Glycoscience and Glycotechnology**, 30, n. 172, p. SE51–SE65, 2018.

U.S. Food and Drug Administration. Propylthiouracil (PTU)-induced liver failure. FDA Alert. June 3, 2009.

VALDÉS, V.; SÁNCHEZ, A. P.; LABBOK, M. **Manejo clínico da lactação: assistência à nutriz e ao lactente**. Rio de Janeiro: Rev inter, 1996. 128 p.

VAN WASSENAER, A. G.; STULP, M. R.; VALIANPOUR, F.; TAMMINGA, P. *et al.* The quantity of thyroid hormone in human milk is too low to influence plasma thyroid hormone levels in the very preterm infant. **Clinical endocrinology**, 56, n. 5, p. 621-627, 2002.

VASS, R. A.; KISS G.; BELL E. F.; MISETA A. *et al.* F, Ertl T. Thyroxine and Thyroid-Stimulating Hormone in Own Mother's Milk, Donor Milk, and Infant Formula. **Life (Basel)**, 12, n. 4, p. 584, 2022.

VICTORA, C. G.; BAHL, R.; RAMOS, A. J. D.; FRANÇA, G. V. A. *et al.* Breastfeeding in the 21 st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **Lancet**, 387, n. 10017, p. 475-490, 2016.

VIEIRA, A. A.; SOARES, F. V. M.; PIMENTA, H. P.; ABRANCHES, A. D. *et al.* Analysis of the influence of pasteurization, freezing/thawing, and offer processes on human milk's macronutrient concentrations. **Early human development**, 87, n. 8, p. 577-580, 2011.

VONDERHAAR, B. K.; ZISKA, S. E. Hormonal regulation of milk protein gene expression. **Annu Rev Physiol.**,;51:641-52, 1989.

WANG, C.; CRAPO, L. M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, 26, n. 1, p. 189-218, 1997.

WANG, C. D.; CHU, P. S.; MELLEN, B. G.; SHENAI, J. P. Creatatocrit and the nutrient composition of human milk. **J Perinatol**. n. 19, p. 343-346, 1999.

WANG, B. Sialic Acid Is an Essential Nutrient for Brain Development and Cognition. **Annu Rev Nutr**, n. 29, p. 177-222, 2009.

WANG, M.; LI, M.; WU, S.; LEBRILLA, C. B. *et al.* Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 60, n. 6, p. 825-833, 2015.

WARD, R.; BATES, B.; BENITZ, W.; BURCHFIELD, D. *et al.* The transfer of drugs and other chemicals into human milk. **Pediatrics**, 108, n. 3, p. 776-789, 2001.

WEETMAN, A. P. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. **European Journal of Endocrinology**, 148, n. 1, p. 1-9, 2003.

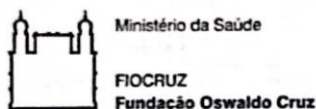
WHO. **Fact sheet “Obesity and overweight”** (16 February 2018). Available from URL: <http://who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Acesso em: 07/09/2022].

WORTHINGTON-ROBERTS, B. S. Lactação e leite humano: considerações nutricionais. *In*: WORTHINGTON-ROBERTS, B. S.; VERMEERSCH, J.; WILLIAMS, S. R. **Nutrição na gravidez e na lactação**. 3.ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1986. p.187-240.

ZOIS, C.; STAVROU, I.; SVARNA, E.; SEFERIADIS, K. *et al.* Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. **Thyroid**, 16, n. 3, p. 289-293, 2006.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título da Pesquisa: “O hipotireoidismo afeta a composição nutricional do leite humano e o crescimento de recém-nascidos?”.

Pesquisadores responsáveis: Dr^a Fernanda Valente Mendes Soares, Dr^a Danielle Aparecida da Silva e Fernanda de Oliveira Lopes -(21) 98812-4942, e-mail: fernandalopesnutricionista@gmail.com

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Fernandes Figueira
Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo – Rio de Janeiro
Telefone: 2554-1700 ramal: 1911

Nome: _____ N^o do prontuário: _____

Você e o seu bebê estão sendo convidados a participar da pesquisa “**O hipotireoidismo afeta a composição nutricional do leite humano e o crescimento de recém-nascidos?**”, pois você apresenta idade entre 18 e 45 anos e teve parto neste/nesta hospital/maternidade com BLH.

Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos em que o hipotireoidismo pode afetar tanto a composição nutricional do seu leite como também o crescimento do seu filho até 1 mês de idade.

Serão coletadas informações nutricionais, clínicas e sócio demográficos seus e do seu bebê através da entrevista e dados registrados nos prontuários.

Você e o seu bebê serão avaliados e acompanhados em duas etapas: na primeira visita ao BLH com até 7 dias pós-parto e depois com até 45 dias pós-parto no próprio BLH que você foi atendida por profissionais que trabalham no BLH.

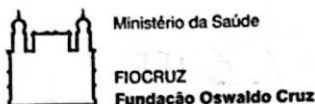
Uma parcela (cerca de 10ml) do leite que você doar ao Banco de Leite Humano (BLH) será avaliado em equipamento próprio (Miris) para avaliar a composição nutricional do seu leite (carboidrato, proteína, lipídios e valor energético total) que são de suma importância para o seu bebê. Para a avaliação do crescimento do seu bebê serão utilizadas medidas de peso, estatura e perímetro cefálico nos dois momentos da visita ao BLH.

Aprovado Validade
Início 17/12/2020 Fim 23/12/2021
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Instituto Fernandes Figueira IFF/FIOCRUZ
Telefones: 2554-1730 / 2552-8491
E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br *[Assinatura]*

TCLE versão 1

Rubrica participante

Rubrica pesquisador



Os riscos do estudo referem-se a problemas na coleta do leite que poderá causar um certo desconforto. No entanto, para minimizar ou evitar este desconforto o leite será retirado por profissionais treinados e com experiência neste processo.

Você e o seu bebê terão como benefício no momento da participação desta pesquisa o acompanhamento dos parâmetros nutricionais do seu leite, assim com da composição corporal do seu bebê. Além do mais, as informações obtidas contribuirão para o conhecimento dos fatores que podem alterar o conteúdo do leite, bem como a implementação de estratégias de educação nutricionais direcionadas as nutrizes e o gerenciamento e distribuição do leite humano doados ao BLH.

Informo que a sua participação e do seu/a filho/a nesta pesquisa é voluntária e que poderá abandonar ou retirar-se e o/a seu filho/a 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.

Não serão publicados dados ou informações que possibilitem sua identificação

Sua participação e do seu bebê 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 pela sua participação no estudo (não serão pagos alimentação e transporte). É garantido o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Você receberá uma via idêntica deste documento assinada pelo pesquisador do estudo.

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

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura _____

Data _____ Telefone _____

Testemunha (quando necessário)

Nome _____ Documento _____

Aprovado _____ Validade _____
 Início 17/12/2020 Fim 23/12/2021
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 Instituto Fernandes Figueira IFF/FIOCRUZ
 Telefones: 2554-1730 / 2552-8491
 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br *Timothy*



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE E BEM-ESTAR DA CRIANÇA E DO ADULTO

Endereço/telefone _____

Assinatura _____

Data _____

Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome _____

Assinatura _____

Aprovado Validade
Início 17/12/2020 Fim 23/12/2021
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Instituto Fernandes Figueira IFF/FIOCRUZ
Telefones: 2554-1730 / 2552-8491
E-mail: cepiff@iff.fiocrz.br *Tania Ramos*

TCLE versão 1

Rubrica participante

Rubrica pesquisador

Apêndice 2 – Questionário

**Questionário de Entrevista à Mãe no atendimento no BLH**

Instrumento para preenchimento

QUESTIONÁRIO |__|__|__|**PRONTUÁRIO** |__|__|__|__|__|__|__|__|**BANCO DE LEITE HUMANO** |_____|

Preencher 8 ou 88 – não se aplica, 9 ou 99 – não informado Legenda da fonte: 1- entrevista

I. Identificação do questionário

1. Hospital (IFF, HUAP, MLD, HCE, MEUFRJ, MHS, HPC, HFSE, MAF, MCD, MNF, MHP, HSJB, HUPE) __ __ __ __ __	
2. Data da entrevista __ __ / __ __ / __ __	3. Entrevistador: _____
4. Revisado por _____ __ __	5. Data __ __ / __ __ / __ __
6. Data da digitação __ __ / __ __ / __ __	7. Digitador : _____

II. Identificação da Mãe (1- entrevista)

8. Qual o seu nome? (completo)		_____
9. Quantos anos você tem?		__ __
10. Você sabe ler e escrever? 0. Não 1. Sim	11. Qual foi a última série que você completou na escola __ Série do Ensino 1. fundamental 2. médio 3. Superior __	
12. A sua cor ou raça é? (ler): 1. Branca 2. Preta 3. Amarela 4. Parda 5. Indígena.		__
13. Quantas pessoas moram na sua casa, contando com você e o bebê?		__
14. Você trabalha ou estava trabalhando quando ficou grávida? 0. Não (vá à questão 22) 1. Sim		__
15. Em quê você trabalha (va)? 1. Servidora pública 2. Empregada, não servidora pública 3. autônoma (vá à questão 21) 4. Empregadora (vá à questão 22).		__
16. Você tem (tinha) carteira assinada? 0. Não 1. Sim		__
17. Você tem outra fonte de renda, como pensão, aposentadoria, biscate ou bolsa família? 0. Não 1. Pensão 2. Aposentadoria 3. Extras/temporários 4. Bolsa família 5. Outro		__ __

18. Qual é/era a renda familiar (qdo ficou grávida)? R\$ _ _ _ _ _ , _ _ _		_ _
0. não tem ganhos 1. Ganha até 1 salário mínimo 2. Ganha mais de 1 salário mínimo		
19. Qual é o nome do seu bebê? _____ _____	Sexo 1. M2. F	_ _
20. Em que data e hora (nome do bebê) nasceu? _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ às _ _ _ h _ _ _ min		
21. Você tem outros filhos Sim, quantos?		00 Não _ _ _

III Dados sobre o pré-natal (1- entrevista)

22. Qual foi a data da sua última menstruação	
23. Você fez pré-natal? 31) 1. Sim	0. Não (vá à questão _ _)
24. Onde você fez o pré-natal? 1. em unidade básica 2. Aqui neste hospital 3. Em outro hospital 4. em clínica particular	_ _ _ _
25. Com quantos meses de gravidez você começou o pré-natal?	_ _
26. Quantas consultas de pré-natal você fez?	_ _

IV. Dados sobre o parto e a assistência recebida (1- entrevista)

27. Qual foi o tipo de parto?	0. Normal (fórceps) 1. cesariana	_ _
-------------------------------	-------------------------------------	-----

V. Dados de assistência no BLH (1- entrevista)

28. Seu bebê está mamando no peito?	0. Não 1. Sim	_ _
29. Desde o seu parto você recebeu alguma ajuda para amamentar? ? Sim	0. Não 1.	_ _
30. Por que você está buscando ajuda no BLH?		
31. Desde que seu bebê nasceu ele recebeu algum outro alimento ou líquido além do leite do peito? 00. Não Sim, qual (e qtas vezes)? a) leite industrializado b) água ou chá c) outro _____		_ _
32. Como foi fornecido esse outro alimento?	0. copinho 1. mamadeira	_ _
33. Seu bebê usa ou usou chupeta?	0. Não 1. Sim	_ _

VI. Doenças e medicação

34. Durante a sua gestação você teve hipertensão, diabetes e sobrepeso/obesidade Sim, qual (is)? _____	00 Não _ _ _
---	------------------

35. Você tem algum problema de saúde atual? 00 Não Sim, qual? _____	
36. Você tem algum problema na tireoide? 0 Não 1. Sim	_
37. Você já apresentava o hipotireoidismo antes da gestação? 0 Não 1. Sim	_
38. Você faz uso de qual(is) medicamento(s) para o seu problema na tireoide? Valor TSH: _____	
39. Quais os medicamentos/suplementos você fez uso na gestação ou ainda faz?	
40. Como ficou a dose do medicamento?	
41. Precisou aumentar ou diminuir a dose? Para quanto? 0.Não 1.Sim	_ _ _
42. Algum profissional de saúde te orientou quanto a sua alimentação na gravidez? 0.Não 1.Sim	_

VII. Informações nutricionais

43. Você sabe/lembra do seu peso antes de ficar grávida? (até 13ª semana gestacional) (em quilogramas)	_ _ _ , _ _
44. Qual a sua altura? (em metros)	_ , _ _
45. Valor do IMC pré gestacional	_ _ , _
46. Qual seu 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)	_
47. Você lembra qual foi o seu peso na última consulta do pré-natal? (em quilogramas)	_ _ _ , _ _
48. Valor do IMC na última consulta do pré-natal?	_ _ , _
49. Com quantas semanas você estava na sua última consulta no pré-natal?	_ _
50. Você lembra o seu ganho de peso na gestação?	_ _ , _
51. Peso atual?	_ _ _ , _ _
52. Estado nutricional pós gestação? 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. Composição do leite materno (1ª coleta) (até 7 dias pós parto)

53. Data da coleta	_ _ / _ _ / _ _
54. Data da análise	_ _ / _ _ / _ _

55. Valor calórico total	_ _ _ _ , _ kcal
56. Quantidade de carboidratos	_ _ , _ g/100ml
57. Quantidade de proteínas	_ _ , _ g/100ml
58. Quantidade de lipídeos	_ _ , _ g/100ml

IX. Composição do leite materno (2ª coleta) (15 à 45 dias pós parto)

59. Data da coleta	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _
60. Data da análise	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _
61. Valor calórico total	_ _ _ _ , _ kcal
62. Quantidade de carboidratos	_ _ , _ g/100ml
63. Quantidade de proteínas	_ _ , _ g/100ml
64. Quantidade de lipídeos	_ _ , _ g/100ml

X. Avaliação nutricional do recém-nascido (1ª coleta) (até 7 dias pós parto)

65. Data da coleta	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _
66. Número do questionário	_ _ _ _
67. Idade atual do bebê	_ _ _ dias
68. Peso atual	_ _ _ _ _ g
69. Comprimento atual do bebê	_ _ _ _ , _ cm
70. Valor perímetro cefálico (PC) atual	_ _ _ _ , _ cm
71. Z score Peso/I	_ _ , _ _ _
72. Z score Comprimento/I	_ _ , _ _ _
73. Z score PC/I	_ _ , _ _ _
74. Valor do índice de massa corporal IMC	_ _ _ _ , _ _ _ _
75. Qual a alimentação do bebê? 0. Leite materno exclusivo (LME) 1. Leite materno + complementação (LHOP) 2. Leite materno + fórmula 3. Fórmula	_

76. Qual a fórmula utilizada?

XI. Avaliação nutricional do recém-nascido (2ª coleta) (15 à 45 dias pós parto)

77. Data da coleta	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _
78. Número do questionário	_ _ _ _
79. Idade atual do bebê	_ _ _ dias
80. Peso atual	_ _ _ _ _ g
81. Comprimento atual do bebê	_ _ _ _ , _ _ cm
82. Valor perímetro cefálico (PC) atual	_ _ _ _ , _ _ cm
83. Z score Peso/I	_ _ , _ _ _
84. Z score Comprimento/I	_ _ , _ _ _
85. Z score PC/I	_ _ , _ _ _
86. Valor do índice de massa corporal IMC	_ _ _ _ , _ _ _ _
87. Qual a alimentação do bebê? 0. Leite materno exclusivo (LME) 1. Leite materno + complementação (LHOP) 2. Leite materno + fórmula 3. Fórmula	_ _
88. Qual a fórmula utilizada?	

**XII. Para ser preenchido pelo entrevistados ao final da entrevista
Muito obrigada!!!**

89. A cooperação da entrevistada foi:	1. Ótima	2. Regular	_ _
3. Fraca			

ANEXOS

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa IFF/FIOCRUZ

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: O HIPOTIREOIDISMO AFETA A COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DO LEITE HUMANO E O CRESCIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS?

Pesquisador: Femanda Valente Mendes Soares

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 40099720.0.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.619.125

Apresentação do Projeto:

Emenda.

Parecer baseado nos arquivos PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1710698_E1.pdf anexado em 23/03/2021, & Projeto_Doutorado_corrigido_CEP_adendo.docx; carta_adendo_Hipo.doc anexados em 01/03/2021

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da emenda: "Faço o pedido de adendo do método "critério de inclusão - doadoras externas" do projeto de pesquisa."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A emenda não altera riscos e benefícios descritos no projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita emenda no critério de inclusão no estudo e justifica: "Tal solicitação se faz necessária pelo motivo: visto que devido à pandemia os atendimentos presenciais tiveram uma redução significativa."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1710698_E1.pdf - ok

Projeto_Doutorado_corrigido_CEP_adendo.docx - ok

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 4.619.125

carta_adendo_Hipo.doc - ok

Recomendações:

O (A) pesquisador(a) deve observar os prazos e frequências estabelecidos pela resolução 466/12 e NOB 001/13 para o envio de relatórios de modo a manter o CEP informado sobre o andamento da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1710698_E1.pdf	23/03/2021 09:36:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_corrigido_CEP_aderido.docx	01/03/2021 16:43:44	Fernanda Lopes	Aceito
Outros	carta_adendo_Hipo.doc	01/03/2021 16:37:49	Fernanda Lopes	Aceito
Outros	anuencia_NF.pdf	16/12/2020 16:48:17	Fernanda Lopes	Aceito
Outros	formulario_resposta_pendencia_novas.doc	16/12/2020 16:46:40	Fernanda Lopes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_hipotiroidismo_LH_corrigido_2.pdf	16/12/2020 16:46:05	Fernanda Lopes	Aceito
Outros	formulario_resposta_pendencia.doc	26/11/2020 20:49:32	Fernanda Lopes	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Fernanda_Valente.pdf	16/11/2020 10:58:05	Fernanda Valente Mendes Soares	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMADOPROJETO.docx	15/11/2020 10:47:16	Fernanda Valente Mendes Soares	Aceito
Outros	Carta_de_anuenciaHUAP.pdf	15/11/2020 10:42:09	Fernanda Valente Mendes Soares	Aceito
Outros	DeclaBLH_HPCana.pdf	15/11/2020 10:39:47	Fernanda Valente Mendes Soares	Aceito
Outros	Decla_HFSE.pdf	15/11/2020 10:38:44	Fernanda Valente Mendes Soares	Aceito
Outros	auto_HUPE.pdf	15/11/2020 10:38:12	Fernanda Valente Mendes Soares	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 4.619.125

Declaração de concordância	BLH_IFF2.pdf	15/11/2020 10:37:52	Fernanda Valente Mendes Soares	Aceito
Orçamento	OrcamentoResumidodaPesquisa.pdf	15/11/2020 10:35:05	Fernanda Valente Mendes Soares	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Março de 2021

Assinado por:

Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador(a))

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br



Do Thyroid Diseases during Pregnancy and Lactation Affect the Nutritional Composition of Human Milk?

As doenças da tireoide durante a gestação e lactação afetam a composição nutricional do leite humano?

Fernanda de Oliveira Lopes¹ Fernanda Valente Mendes Soares¹ Danielle Aparecida da Silva¹
 Maria Elisabeth Lopes Moreira¹

¹Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
 Fernando Figueira, Focuz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Address for correspondence: Fernanda de Oliveira Lopes, PhD
 Student, Av. Rua Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ,
 22250-020, Brazil (e-mail: fernandalopesnutricaoista@gmail.com).

Rev Bras Ginecol Obstet 2020;42(1):752-758.

Abstract

Objective To identify whether the effects of thyroid disease during pregnancy and lactation affect the nutritional composition of human milk.

Methods Systematic review of the scientific literature using the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/Medline databases to evaluate the association of thyroid diseases during pregnancy and lactation with the nutritional composition of human milk. There was no delimitation by period or by language, and these searches were completed in March 2019. The following descriptors were applied: *human milk AND thyroid AND composition*, using the preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses (PRISMA) protocol for data search, selection, and extraction. The flowchart proposed for bibliographic search resulted in 12 articles and, of these, four were selected.

Results The articles selected for this review were published between 1976 and 2018. Two studies found significant differences in the nutritional composition of mothers' milk with hypothyroidism or overweight compared with the milk of those without hypothyroidism. Studies have shown that the presence of the disease led to changes in the nutritional composition of human milk, especially a higher concentration of human milk fat.

Conclusion It is extremely important that these women have continuous nutritional follow up to minimize the impact of these morbidities on the nutritional composition of human milk.

Keywords

- human milk
- macronutrients
- composition
- thyroid gland diseases
- hypothyroidism

Resumo

Objetivo Identificar se os efeitos da doença da tireoide durante a gestação e lactação afetam a composição nutricional do leite humano.

Métodos Revisão sistemática da literatura científica por meio das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/MedLine* a fim de avaliar a associação das doenças da tireoide na gestação e na lactação com a composição nutricional do leite humano. Não houve delimitação por período nem por idioma, e as buscas foram finalizadas em março de 2019. Foram aplicados os seguintes descritores: *human milk AND thyroid AND composition*, utilizando protocolo *preferred reporting items*

received
 April 23, 2020
 accepted
 August 14, 2020

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718440>
 ISSN 0100-7203

Copyright © 2020 by Thieme Revinter
 Publicações Ltda, Rio de Janeiro, Brazil

License terms

