

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Escola de Enfermagem**  
**Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde**

Júnea Regina Pires Drews

**O ESTADO NUTRICIONAL E O CONSUMO ALIMENTAR  
MATERNOS INTERFEREM NOS  
COMPOSTOS BIOATIVOS DO COLOSTRO HUMANO**

Belo Horizonte

2023

Júnea Regina Pires Drews

**O ESTADO NUTRICIONAL E O CONSUMO ALIMENTAR  
MATERNOS INTERFEREM NOS  
COMPOSTOS BIOATIVOS DO COLOSTRO HUMANO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

**Área de Concentração:** Nutrição e Saúde

**Linha de Pesquisa:** Nutrição Clínica e Experimental

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tatiani Uceli Maioli

Belo Horizonte

2023

D776e Drows, Júnea Regina Pires.  
O Estado Nutricional e o Consumo Alimentar maternos interferem nos Compostos Bioativos do Colostro Humano [recursos eletrônicos]. / Júnea Regina Pires Drows. -- Belo Horizonte: 2022.  
110f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Tatiani Uceli Maioli.  
Área de concentração: Nutrição e Saúde.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Gestantes. 2. Obesidade. 3. Colostro. 4. Alimentos Ultraprocessados. 5. Nutrição Materna. 6. Dissertação Acadêmica. I. Maioli, Tatiani Uceli. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: WQ 175

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE ENFERMAGEM  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE**ATA DE NÚMERO 89 (OITENTA E NOVE) DA SESSÃO DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELA CANDIDATA JÚNEA REGINA PIRES DREWS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM NUTRIÇÃO E SAÚDE**

Aos 02 (dois) dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e três, às 14:00 horas, realizou-se por videoconferência, a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação "O ESTADO NUTRICIONAL E O CONSUMO ALIMENTAR MATERNOS INTERFEREM NOS COMPOSTOS BIOATIVOS DO COLOSTRO HUMANO", da aluna *Júnea Regina Pires Drews*, candidata ao título de "Mestre em Nutrição e Saúde", linha de pesquisa "Nutrição Clínica e Experimental". A Comissão Examinadora foi constituída pelas professoras doutoras Tatiani Uceli Maioli, Ana Maria Caetano de Faria, e pela Dra. Taciara Maia de Sousa, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

- APROVADO;  
 APROVADO COM AS MODIFICAÇÕES CONTIDAS NA FOLHA EM ANEXO;  
 REPROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Mateus Gomes Pedrosa, Secretário do Colegiado de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 02 de fevereiro de 2023.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Tatiani Uceli Maioli  
Orientadora (UFMG)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Maria Caetano de Faria  
Membro Titular (UFMG)

Dr<sup>a</sup>. Taciara Maia de Sousa

Membro Titular (UFMG)

Mateus Gomes Pedrosa

Secretário do Colegiado de Pós-Graduação



Documento assinado eletronicamente por Taciara Maia de Sousa, Usuário Externo, em 07/02/2023, às 08:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Ana Maria Caetano de Faria, Professora do Magistério Superior, em 07/02/2023, às 09:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Tatiani Uceli Maioli, Professora do Magistério Superior, em 07/02/2023, às 10:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Mateus Gomes Pedrosa, Assistente em Administração, em 07/02/2023, às 10:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 2063354 e o código CRC 9E99601D.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por cuidar de mim durante toda a caminhada e por ter colocado no meu caminho pessoas tão especiais, sem as quais certamente não teria tornado esse momento real e gratificante.

À minha Mãe, **Magaly** e amada filha, **Annelise**, pelo apoio diário para que este trabalho se tornasse realidade. E por sempre acreditarem no meu potencial, me apoiando para que pudesse dar o melhor de mim.

Ao meu Pai, **Michael Gustav Peter Drews**, que com certeza está muito orgulhoso  
Agradeço ainda a toda minha **Família**, aos meus **Antepassados** e **Avós** que também me guiam e apoiam lá do céu.

Agradeço imensamente a minha orientadora **Tati**, por todo o trabalho juntas, a confiança, paciência, parceria e oportunidade de aprendizado. Obrigada por sempre acreditar no meu potencial!

Agradeço imensamente em quem sempre acreditou em mim **Eric Liberato Gregório** e em quem nunca soltou minha mão e manteve meus pés no chão e sempre me acudiu nos momentos de aflição **Denise Alves Perez**.

Aos demais **professores do Programa de Pós Graduação em Nutrição e Saúde da UFMG** pela convivência agradável e enriquecedora, especialmente á professora **Luana**, pelas aulas tão esclarecedoras e por ter tanta paciência com minha ansiedade de conhecimento e **Ana Maria**, pelo acolhimento no laboratório.  
A todos os **Colegas da Pós-Graduação**, por dividirem comigo conhecimento e experiências. Especialmente as fieis companheiras **Polianna Brito** que praticamente foi minha co-orientadora e da **Izabella Brom** minha quase estatística oficial de tabelas, por serem apoios constantes desde o primeiro ano da pós-graduação. A amizade de vocês é um verdadeiro presente!

À toda equipe do **Laboratório de Imunobiologia**, pela colaboração, o bom convívio, mesmo que na maioria das vezes tenha sido de maneira remota, por videochamada, as boas discussões e, a alegria que por vezes se instalava.

Agradeço também as colegas **Mariana Naves** e **Ana Carolina Avellar** por contribuírem e tornarem meu trabalho possível.

Assim como a toda a equipe do **Hospital Risoleta Tolentino Neves**, por tornar viável todo este trabalho.

Foi uma honra trabalhar e aprender com todos que passaram pelo meu caminho.

A **todos**, minha sincera gratidão!

## RESUMO

**Introdução:** O leite humano é considerado a fonte ideal de nutrição para o recém-nascido. Nos sete primeiros dias de vida, esse recém-nascido recebe o o colostro que contém as maiores porções de compostos imunes essenciais para a maturação do trato gastrointestinal e sistema imune infantil. Porém, alguns fatores, como obesidade materna e consumo de alimentos ultraprocessados, podem vir a alterar a concentração desses compostos imunes do colostro. Diante desse contexto, torna-se relevante avaliar alterações nas concentrações desses compostos imunes presentes no colostro de acordo com o estado nutricional materno e na presença de consumo de alimentos ultraprocessados, uma vez que essas mudanças podem impactar no desenvolvimento do sistema imune do recém-nascido. **Objetivo:** O presente trabalho tem por objetivo verificar se o consumo materno de alimentos ultraprocessados, e se o estado nutricional materno interferem na composição imune do colostro. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo, realizado com três grupos de mulheres internadas no pós-parto imediato em Maternidade referência em Belo Horizonte. Os grupos foram divididos de acordo com o estado nutricional pré-gravídico: eutrofia, sobrepeso e obesidade. Foram reunidos dados socioeconômicos, de saúde e antropométricos da caderneta da gestante e avaliação no pós-parto. Ainda, no pós-parto, foram coletadas dessas mulheres cerca de 2 mL de colostro para análise das concentrações de citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas através de imunoenensaio multiplex. **Resultados:** Participaram do estudo 32 mulheres, sendo que 31,25% dessas mulheres apresentaram ganho de peso insuficiente, 37,5% tiveram ganho de peso adequado e 31,25% ganho de peso excessivo durante a gestação. A média e desvio padrão da idade das mulheres da amostra foi de 27,84  $\pm$ 6,25 respectivamente. O grupo de mulheres com obesidade é o que consome menos alimentos *in natura* e mais ultraprocessados. Mulheres com alto consumo de ultraprocessados possuem menores concentrações de VEGF e FGF-basic, porém maior concentração de IL-10. As mulheres com maior consumo de alimentos *in natura* possuem maior concentração de IL-7. Em um estudo geral, observou-se que mulheres com maior consumo de ultraprocessados apresentam maior frequência de produção de citocinas inflamatórias e menor frequência das citocinas anti-inflamatórias e Th2. **Conclusão:** Nessa perspectiva, os dados obtidos no trabalho confirmam a idéia de que um alto consumo de alimentos ultraprocessados ocasiona mudanças nas concentrações de citocinas, de fatores de crescimento e de quimiocinas presentes no colostro humano.

**Palavras-chave:** Gestantes, obesidade, colostro, ultraprocessados, nutrição materna e compostos imunes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Human milk is considered the ideal source of nutrition for the newborn. In the first seven days of life, this newborn receives the colostrum that contains the largest portions of immune compounds essential for the maturation of the gastrointestinal tract and infant immune system. However, some factors, such as maternal obesity and consumption of ultra-processed foods, may change the concentration of these immune compounds in colostrum. In this context, it becomes relevant to evaluate changes in the concentrations of these immune compounds present in colostrum according to maternal nutritional status and in the presence of consumption of ultra-processed foods, since these changes can impact the development of the newborn's immune system. **Objective:** This study aims to verify whether maternal consumption of ultra-processed foods and whether maternal nutritional status interfere with the immune composition of colostrum. **Methods:** Retrospective cross-sectional study, carried out with three groups of women hospitalized in the immediate postpartum period in a reference maternity hospital in Belo Horizonte. The groups were divided according to pre-pregnancy nutritional status: eutrophic, overweight and obese. Socioeconomic, health and anthropometric data from the pregnant woman's book and postpartum evaluation were gathered. Also, in the postpartum period, about 2mL of colostrum were collected from these women for analysis of the concentrations of cytokines, growth factors and chemokines through multiplex immunoassay. **Results:** 32 women participated in the study, 31.25% of these women had insufficient weight gain, 37.5% had adequate weight gain and 31.25% had excessive weight gain during pregnancy. The mean and standard deviation of the age of the women in the sample was  $27.84 \pm 6.25$  respectively. The group of obese women is the one that consumes less in natura and more ultra-processed foods. Women with high consumption of ultra-processed foods have lower concentrations of VEGF and FGF-basic, but higher concentrations of IL-10. Women with higher consumption of fresh foods have higher concentrations of IL-7. In a general study, it was observed that women with higher consumption of ultra-processed products have a higher frequency of production of inflammatory cytokines and a lower frequency of anti-inflammatory cytokines and Th2. **Conclusion:** In this perspective, the data obtained in this work confirm the idea that a high consumption of ultra-processed foods causes changes in the concentrations of cytokines, growth factors and chemokines present in human colostrum.

**Keywords:** Pregnant women, obesity, colostrum, ultra-processed foods, maternal nutrition and immune compounds.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2
- DVC - Doenças Cardiovasculares
- EROs – Espécies reativas de oxigênio
- GALT - Tecido Linfóide Associado ao Intestino
- GLUTs - Transportadores de glicose superficial
- IFN-  $\alpha$  - Interferon alfa
- IFN-  $\beta$  - Interferon beta
- IFN- $\gamma$  - Interferon gama
- IgA - Imunoglobulina A
- IgE - Imunoglobulina E
- IgM - Imunoglobulina M
- IL-1 - Interleucina 1
- IL-1 ra - Antagonista do receptor de interleucina 1
- IL-6 – Interleucina 6
- IL-10 - Interleucina 10
- IL-12 - Interleucina 12
- IMC - índice de massa corporal
- IOM - *Institute of Medicine*
- LH – Leite Humano
- LPS - lipopolissacarídeos
- MALT - Tecido linfóide associado à mucosa de células B
- MS – Ministério da Saúde
- NALT - Os tecidos linfóides mucosos que envolvem o nariz ou a cavidade nasal
- NK - Células *Natural Killer*
- OMS - Organização mundial de saúde
- PAMP - padrões moleculares associados a patógenos
- PCR - Proteína C Reativa
- RN – Recém-nascido

sCD14 - forma solúvel do receptor CD14

sIgA – Imunoglobulina A secretória

TGF- $\beta$  - Fator de transformação do crescimento beta

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TRL-2 - Toll-like receptor 2

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Fluxograma da coleta de dados.....	28
<b>Figura 2:</b> Comparação entre a quantidade de ganho de peso das mulheres ao longo da gestação por cada estado nutricional. ....	39
<b>Figura 3:</b> Comparação dos níveis (pg/mL) de citocinas no colostro com relação ao estado nutricional.....	41
<b>Figura 4:</b> Correlação entre os níveis de citocinas anti-inflamatórias e fator de crescimento no colostro e o IMC.....	42
<b>Figura 5:</b> Correlação entre os níveis de citocinas anti-inflamatórias e fator de crescimento e consumo de ultraprocessados no colostro. ....	44
<b>Figura 6:</b> Perfil global de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento no colostro de puérperas, segundo classificação de consumo de alimentos in natura e de ultraprocessados durante a gestação.....	45

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Recomendação para Ganho de Peso de acordo com o IMC Pré-Gestacional segundo Institute of Medicine, 2009. ....	29
--	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Composição da amostra estratificada por grupos.....	27
<b>Tabela 2:</b> Critérios de classificação de consumo alimentar de produtos ultraprocessados. ....	31
<b>Tabela 3:</b> Critérios de avaliação adotados para a classificação de adequação de consumo alimentar, proposto pelo Guia Alimentar para a população Brasileira.....	31
<b>Tabela 4:</b> Grupos de alimentos presentes no QFA .....	31
<b>Tabela 5:</b> Critérios de classificação de consumo alimentar de alimentos in natura / minimamente processados. ....	32
<b>Tabela 6:</b> Características clínicas e sociodemográficas da população (n=32). ....	37
<b>Tabela 7:</b> Relação do Estado Nutricional Pré Gestacional com Comorbidades e IMC (n=32). .....	38
<b>Tabela 8:</b> Consumo alimentar em porções de alimentos in natura/minimamente processados e de alimentos ultraprocessados. ....	39
<b>Tabela 9:</b> Faixa de valores das citocinas e quimiocinas estratificada por estado nutricional.	40
<b>Tabela 10:</b> Faixa de valores das citocinas e quimiocinas em pg/mL estratificada por consumo alimentar .....	43

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>17</b>
2.1 Importância do aleitamento materno	17
2.2 Glândula mamária	17
2.3 Sistema imune de mucosas	19
2.4 Papel da glândula mamária na imunidade e na nutrição do neonato	20
2.5 Impacto do consumo alimentar e do estado nutricional materno nos biocomponentes do LH	23
<b>3. HIPÓTESE</b>	<b>25</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
4.1 Objetivo Geral	26
4.2 Objetivos Específicos	26
<b>5. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>27</b>
5.1 Local e delineamento do estudo	27
5.3 Dados coletados	28
5.3.1 Dados antropométricos	29
5.3.2 Dados sociodemográficos	29
5.3.3 Dados referentes ao estado de saúde	29
5.4 Consumo alimentar	30
5.5 Coleta do colostro humano	32
5.5.1 Análise da composição imunológica do colostro	32
5.5.1.1 Etapa 1: Centrifugação e armazenamento do sobrenadante	32
5.5.1.2 Etapa 2: Medida da concentração de citocinas e quimiocinas – Luminex	33
5.6 Análise Estatística	34
5.6.1 Gráficos em radar	34
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>35</b>
6.1 Amostra	35
6.2 Estado Nutricional e Doenças Crônicas Não Transmissíveis	38
6.3 Consumo de alimentos de acordo com o estado nutricional das mulheres	39
6.4 Concentração de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento presentes no colostro	40
<b>DISCUSSÃO</b>	<b>47</b>

<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>56</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>64</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Assim que um bebê nasce, ele é exposto ao meio externo onde habitam uma gama de antígenos como os vírus, as bactérias, os fungos e os antígenos ambientais dos quais ele estava isolado e protegido na placenta. O recém-nascido com seu sistema imunológico imaturo, depende de compostos imunes maternos para distinguir comensais de estruturas patógenas. Esses compostos imunes são transferidos para o lactente através da placenta e do leite humano (LH) (AALTONEN *et al.*, 2011; ATYEO; ALTER, 2021).

Com relação às necessidades desse recém nascido, o LH é considerado a melhor fonte de alimentação infantil, representando a continuidade da nutrição, ofertada no útero materno, além de uma variedade de compostos bioativos que contribuem para a maturação do trato gastrointestinal e do sistema imunológico ainda imaturos e, também, influencia no crescimento e no desenvolvimento infantil (JAGIELLO; CHERTOK, 2015; MARTIN *et al.*, 2005; VICTORIA *et al.*, 2016). Das citocinas, principalmente as IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$  participam diretamente do desenvolvimento dos órgãos imunes secundários (NOLAN; PARKS; GOOD, 2019).

Nos seis primeiros meses de vida do bebê, o aleitamento materno deve ser a fonte única e exclusiva de nutrientes (WHO, 2001). Nenhum outro alimento ou até mesmo fórmula infantil é capaz de oferecer ao lactente todos os componentes presentes no LH. Este biofluido apresenta composição específica que se ajusta às necessidades nutricionais do lactente, e é adaptada às limitações metabólicas e fisiológicas desse recém-nascido. Além disso tudo, não acarreta ônus para o orçamento familiar. Ainda, é por meio do colostro que os recém-nascidos recebem as maiores quantidades de componentes do sistema imune e moléculas que auxiliam no seu desenvolvimento. Entre esses componentes incluem citocinas, fatores de crescimento, quimiocinas, imunoglobulinas, entre outros. (HURLEY *et al.*, 2011; DEMERS-MATHIEU *et al.*, 2018).

De forma complementar, bebês que recebem LH, além de se beneficiarem de nutrientes que modulam a microbiota intestinal, possuem como microbiota dominante a do gênero bifidobactérias, ao passo dos que recebem fórmula infantil não (WOPEREIS *et al.*, 2014; XIMENEZ; TORRES, 2017).

A assistência pré-natal tem a finalidade de identificar os fatores de risco e da intervenção precoce de situações de risco, para que se tenha um precoce e adequado diagnóstico da doença e, assim, prevenir complicações na gravidez, no parto e no puerpério. A gestante com obesidade pode ter seu controle glicêmico e pressão arterial comprometidos, no decorrer da gestação,



podendo desencadear complicações e até mesmo doenças como Doença Hipertensiva Específica da Gestação – (DHEG) e/ou Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) até o final da gestação (WANG *et al.*, 2022). A obesidade tem a capacidade de provocar desregulação da tolerância imunológica materna ou comprometer a regulação imunológica apropriada da placenta que pode resultar em uma série de complicações obstétricas que podem ir desde a perda precoce da gravidez à pré-eclâmpsia, e até mesmo a restrição do crescimento intrauterino (TONG; ABRAHAMS, 2020).

A obesidade também está relacionada ao alto consumo de alimentos não saudáveis, os ultraprocessados que apresentam maior teor de açúcar, sódio e gordura saturada em comparação com alimentos in natura e minimamente processados. O consumo materno de alimentos ultraprocessados durante o período de desenvolvimento infantil foi associado a um risco aumentado de sobrepeso ou obesidade na prole, independentemente dos fatores de risco do estilo de vida materno e da prole. Esse risco é independente do consumo infantil de ultraprocessados e de prática de atividade física (WANG *et al.*, 2022).

Mais importante ainda, o consumo de alimentos ultraprocessados também tem sido associado à alteração da composição nutricional do LH fundamental para atender às necessidades específicas do lactente. O consumo de ultraprocessados pode impactar, por exemplo, sobre os biomarcadores de vitamina E, durante a lactação podendo promover redução de fornecimento de vitamina E tanto para as mulheres quanto para o LH fonte de nutrientes para o recém-nascido (AMORIM *et al.*, 2022). Esse alto consumo de ultraprocessados também relacionado a obesidade pode alterar compostos imunológicos no colostro de mulheres com obesidade como, por exemplo, aumentar as concentrações de TNF- $\alpha$  e IL-6 (FUJIMORI *et al.*, 2017).

Dessa forma, devido à relevância da atenção nutricional no âmbito do cuidado materno-infantil, torna-se necessário observar se ocorrem alterações dos compostos imunes no colostro em decorrência do consumo materno de alimentos ultraprocessados e do estado nutricional materno, visto que esses compostos imunes são fundamentais para o adequado desenvolvimento do sistema imune dos recém-nascidos.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Importância do aleitamento materno

O leite humano (LH) é um bio-fluido de composição dinâmica que passa por três etapas: o colostro, o LH de transição e o LH maduro. Sua composição sofre alterações de acordo com a dieta materna, com fatores ambientais e com a idade gestacional (GIDREWICZ; FENTON, 2014; KIM; YI, 2020a; PERRELLA *et al.*, 2021; KIEŁBASA; GADZAŁA-KOPCIUCH; BUSZEWSKI, 2021).

No primeiro LH, o colostro, a concentração de proteínas e aminoácidos totais é mais alta, cerca de 14-16 g/L, em comparação ao LH maduro que sofre diminuição para 7-8 g/L. Ainda, a composição do LH maduro contém 88% de água, 7% de carboidratos, 4% de gordura e 1% de proteína (KIM; YI, 2020a; LÖNNERDAL, 2003). Considerando a parte proteica, as caseínas e as proteínas de soro de LH são as predominantes, entretanto análise proteômica identificou cerca de 1.700 proteínas diferentes (ZHU; DINGESS, 2019). Já a concentração de gordura tem uma tendência crescente de 26g/L no colostro para 37g/L no LH maduro (GIDREWICZ; FENTON, 2014).

Dos macronutrientes, os carboidratos são os mais abundantes, a concentração de lactose quase não sofre alterações no decorrer da lactação e possui concentração média de 61,4g/L (MITOULAS *et al.*, 2002). O colostro possui 56g/L, em comparação ao do LH maduro onde atinge concentração de 68g/L (COPPA *et al.*, 1993). Além desses macronutrientes, o LH também possui vitaminas, enzimas e fatores coenzimáticos, hormônios e fatores imunológicos (DROR; ALLEN, 2018).

O papel benéfico do aleitamento materno na função imune na infância já é bem estabelecido sendo recomendado seu início até uma hora após o nascimento (MORROW; RANGEL, 2004). Assim, a organização mundial de saúde (OMS) recomenda o aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade já que está associado a maior sobrevivência infantil, e ao crescimento e desenvolvimento saudáveis. Mas, infelizmente, as taxas de amamentação no mundo são baixas. Apenas 44% dos bebês de 0 a 6 meses são amamentados exclusivamente (OMS, 2021).

### 2.2 Glândula mamária

A glândula mamária de uma mulher não grávida apresenta poucos alvéolos que localizam-se na extremidade dos ductos (HOWARD; GUSTERSON, 2000). Ainda, comparando-se, através de sequenciamento de RNA de célula única, células epiteliais mamárias

primárias humanas isoladas do LH de um tecido mamário em produção de LH e de um tecido em repouso sugerem que o LH contém em grande parte células epiteliais pertencentes à linhagem luminal e células imunes. Uma das origens das citocinas no LH são as células epiteliais mamárias (KIEŁBASA; GADZAŁA-KOPCIUCH; BUSZEWSKI, 2021). Ainda, células como leucócitos, neutrófilos, monócitos/macrófagos e linfócitos migram para a mama humana através dos vasos linfáticos e da circulação sistêmica (GUDJONSSON *et al.*, 2002).

O processo que transforma a glândula mamária virgem em uma glândula mamária lactante denomina-se alveologênese (ATABAI; SHEPPARD; WERB, 2007). Porém, antes do parto, essa proliferação celular reduz o pico do estágio proliferativo permanecendo em um estágio quiescente (OAKES; HILTON; ORMANDY, 2006). Esse processo é fundamental pois, auxilia no rápido crescimento da glândula mamária durante a gravidez, formando unidades acinares secretoras de LH, com aumento do número e tamanhos das unidades lobulares de dutos terminais de 20 para cerca de 40 dutos (BISWAS *et al.*, 2022).

Ainda é no decorrer da gestação que finalizam-se a diferenciação dos alvéolos e a ramificação terciária, somente na lactação, as glândulas produtoras de LH se desenvolvem e tornam-se maduras. Os estágios iniciais do desenvolvimento da mama não dependem de hormônios, entretanto durante a puberdade e a gestação, esse desenvolvimento depende dos hormônios progesterona e prolactina e de outros fatores sistêmicos (COWIN; WYSOLMERSKI, 2010).

Os componentes básicos de uma glândula mamária madura são os alvéolos revestidos por células cuboidais secretoras de LH e rodeado por células mioepiteliais. Esses alvéolos se unem para formar lóbulos cercados por tecidos adiposo e conjuntivo (BISWAS *et al.*, 2022).

Somente na fase de lactação, as glândulas mamárias sofrem grande aumento vascular nos estromas que consiste no tecido adiposo e tecido conjuntivo que envolvem os ductos e lobos além de vasos sanguíneos e vasos linfáticos, para dar suporte a produção de LH com fornecimento de um grande quantidade de micro e macromoléculas (DJONOV; ANDRES; ZIEMIECKI, 2001). Os principais componentes do estroma desse tecido vascularizado são adipócitos, fibroblastos, células endoteliais vasculares, e uma variedade de células imunes inatas e tecido nervoso. A parte adiposa desse tecido representa a rede que dá suporte para a estrutura de duas camadas do epitélio, fornece nutrientes, suprimento sanguíneo e defesas imunológicas, além da própria estrutura física da glândula mamária (BISWAS *et al.*, 2022).

Cada lóbulo deste tecido mamário drena o LH para o mamilo e, para isso, essas células epiteliais secretoras nos alvéolos possuem em seu contorno uma camada difusa de células

mioepiteliais basais contráteis, enquanto no complexo mamilar da aréola tem em seu contorno musculatura lisa. Essas células comportam a coleta e a ejeção do LH de cerca de 15 a 20 ductos lobulares conectados aos ductos interlobulares. A contração muscular dessas células se dá por estímulo hormonal da oxitocina resultando em liberação de LH (HOWARD; GUSTERSON, 2000).

### **2.3 Sistema imune de mucosas**

A glândula mamária é um local efetor onde ocorre a secreção de compostos imunes do sistema imunológico de mucosa. No final da gestação, as células B de memória e os plasmablastos originários de outras áreas de mucosas do corpo, que foram expostas a antígenos, direcionam-se e colonizam a glândula mamária (BRANDTZAEG, 2003). Dessa forma, a resposta imune de mucosas é vista como uma resposta integrada, uma vez que as células B migram do MALT (tecido linfóide associado à mucosa de células B) até os locais efetores da mucosa para posterior secreção (KUNKEL; BUTCHER, 2003; MACPHERSON, 2008). No entanto, diferentes perfis de moléculas *homing* entre NALT (Os tecidos linfóides mucosos que envolvem o nariz ou a cavidade nasal) e GALT (tecido linfóide associado ao intestino) foram observados, demonstrando que as células B da mucosa são fortemente compartimentadas (JOHANSEN, Finn-Eirik *et al.*, 2005), sendo essas células B derivadas de GALT e NALT são importantes para propriedades de *homing* (BRANDTZAEG, 2010).

A glândula mamária lactante é colonizada principalmente por células B e IgA secretória (TUAILLON *et al.*, 2009), enquanto as células T são pelo menos 10 vezes mais frequentes do que as células B no compartimento do leite materno (SABBAJ, Steffanie *et al.*, 2005). Além disso, os linfócitos T e o subconjunto dos linfócitos B com IgG em sua superfície atraídos para este local tem a capacidade de atravessar o epitélio mamário e se juntar aos outros compostos do leite em contraste com as IgA secretórias que permanecem sésseis na glândula mamária. A quimiocina epitelial CCL28 associada à mucosa é um regulador chave da migração e retenção de linfócitos B na glândula mamária (LAZARUS, Nicole H. *et al.*, 2003; WILSON; BUTCHER, 2004).

Os anticorpos presentes no leite materno são, portanto, altamente direcionados contra infecções promovidas por agentes presentes no ambiente materno, que provavelmente são aqueles que entram em contato com o recém-nascido durante suas primeiras semanas de vida. Portanto, a amamentação representa uma engenhosa integração imunológica entre mãe e filho (BRANDTZAEG, 2010).

O leite materno é uma fonte rica de células B de memória que são distintas daquelas células presentes na corrente sanguínea e que apresentam moléculas de adesão de mucosa. Esse biofluido contém predominantemente células B de memória comutadas, plasmablastos e plasmócitos. As células B do leite materno apresentam características que diferem significativamente das células B circulantes. Essas células podem se originar do GALT e migrar para o leite materno através do tecido mamário (TUAILLON *et al.*, 2009). Dessa forma, a transferência de células B maternas imunologicamente ativas através da amamentação pode ser um mecanismo para prevenir a transmissão viral ou bacteriana através do leite materno (BRANDTZAEG, 2010).

#### **2.4 Papel da glândula mamária na imunidade e na nutrição do neonato**

O LH sofre modificação na sua composição e essa alteração acompanha às necessidades do lactante que possui grande velocidade de crescimento nos primeiros meses de vida (KUNZ *et al.*, 1999).

A partir do parto, ocorre a secreção do colostro com a mais alta concentração de anticorpos, cerca de 1,4 a 1,6g/dL de proteínas. Porém, 72 horas após o parto, esses anticorpos sofrem redução para 20% em relação à quantidade presente nas primeiras 24 horas após o nascimento (CALIL; FALCÃO, 2003). Somente após 6 meses de vida do bebê, essa concentração de proteínas diminui para 0,7 a 0,8g/dL (MARTIN; LING; BLACKBURN 2016).

O colostro também possui as maiores concentrações de proteínas, de minerais e de vitaminas lipossolúveis (principalmente A, E e carotenoides) e menores quantidades de vitaminas do complexo B, lactose e gorduras. Quanto ao seu conteúdo energético, ele apresenta variações entre 58kcal/100ml e 71kcal/100ml (encontrado já no LH maduro) (CALIL; FALCÃO, 2003).

O tempo que perdura a fase de colostro não possui uma definição exata, encontrando-se grandes variações individuais, porém as evidências demonstram uma variação de um a cinco dias (CALIL; FALCÃO, 2003). De acordo com o Ministério da Saúde, o período que perdura o colostro se estende até o sétimo dia pós-parto (BRASIL, 2001).

O colostro materno, além de nutrir o recém nascido, confere vantagens imunológicas e protege contra doenças gastrointestinais e respiratórias. Além de conter anticorpos, possui grande quantidade de fatores de crescimento, lactoferrina, lisozimas, citocinas e outros fatores imunológicos ativos (MONTAGNE *et al.*, 1999; USTUNDAG *et al.*, 2005; WALKER, 2010; RADILLO *et al.*, 2013). Esses fatores bioquímicos e células imunocompetentes também possuem interação entre si e com as mucosas do trato digestório e respiratório infantil (KELLY;

COUTTS, 2000). Dessa forma esse LH também confere proteção passiva e, ainda, estimula a função imunológica desse neonato. Esses mecanismos de proteção conferidos ao neonato incluem maturação, ação anti-inflamatória, imunomoduladora e efeito antimicrobiano (HANSON, 1999).

Além disso, especificamente no colostro, essa grande concentração de fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico, pode contribuir para o crescimento e desenvolvimento intestinal (CHANG; CHAO, 2002; BALLARD; MORROW, 2013).

Também, é neste LH inicial, que se observa uma maior quantidade de citocinas interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa e de (TNF- $\alpha$ ) sendo justificado devido às mudanças que ocorrem no corpo da mulher durante a gestação e o no parto (KIEŁBASA; GADZAŁA-KOPCIUCH; BUSZEWSKI, 2021). Também é neste leite que predominam fatores bioativos, como as imunoglobulinas, agentes anti-inflamatórios, antimicrobianos, imunomoduladores, e fatores de crescimento e tróficos (RODRIGUEZ-PALMERO *et al.*, 1999). Com relação aos leucócitos, já foram identificados no colostro grande variedade ( $\sim 4 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ) (GOLDMAN, 1993).

No colostro ainda possui grande quantidade da forma solúvel de CD14 (sCD14) (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016). O sCD14, uma glicoproteína, produzida por células epiteliais mamárias em concentrações 20 vezes maiores do que no soro, faz parte do complexo de reconhecimento de lipopolissacarídeos (LPS) e que se liga a componentes microbianos e outros componentes da parede bacteriana (HSU; NANAN, 2018). Estudos já apontam que a sCD14 também poderia atuar como uma molécula importante no controle microbioano no intestino neonatal (DAWOD; MARSHALL, 2019). Dessa forma, ela possui papel importante na resistência infantil precoce a bactérias potencialmente patogênicas, na composição do microbioma intestinal infantil e, possivelmente, na programação do sistema imune inato (BLAIS; HARROLD; ALTOSAAR, 2006).

Vários componentes do complemento como proteínas (C3 e C4) e receptores (CR2, CD21), bem como fragmentos de ativação são encontrados no LH, onde participam da ruptura de bactérias, neutralização de vírus, adesão imune, imuno aglutinação e aumento da fagocitose no intestino do lactente (BRANDTZAEG, 2003).

O LH também possui receptores do tipo *Toll* que desempenham um papel crucial no reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) essenciais que participarão da ativação da resposta imune inata. A  $\beta$ -defensina-1 humana (encontrada no LH em concentrações variando de 1-10mg/ml) possui atividade antimicrobiana contra *E. coli*, mas

também pode estar envolvida na ativação do sistema imune adaptativo no intestino (JIA *et al.*, 2001).

No LH, há a presença de citocinas que podem ter efeito imunomodulador nas células responsáveis pelo desenvolvimento da resposta imune específica do recém nascido. Logo após o nascimento, dependendo da forma como as células fagocitárias e os linfócitos são estimulados podem contribuir para a prevenção de alergias e hipersensibilidades. As citocinas e as quimiocinas presentes no LH podem também agir nas células do próprio LH, atuando na diferenciação e produção de imunoglobulina por células B; na ativação e na estimulação da fagocitose e apresentação de antígenos, na indução de crescimento celular, na proliferação de timócitos e na supressão da produção de IgE (GAROFALO, 2010).

Das citocinas presentes no LH, a IL-6 e o TNF- $\alpha$  estão relacionados à regulação do desenvolvimento e das funções da glândula mamária. Enquanto a Interleucina 1 (IL-1) e o interferon gama (IFN- $\gamma$ ) influenciam na liberação de outros componentes da resposta imune na glândula mamária (BASOLO *et al.*, 1996) como a imunoglobulina A secretória (sIgA), que está envolvida na prevenção de infecções sistêmicas por patógenos (ROGIER *et al.*, 2014).

Já a interleucina 10 (IL-10) está presente em grandes concentrações na fração lipofílica e hidrofílica do LH. Possui ação anti-inflamatória juntamente com o fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ). Assim, apresentam importantes propriedades imunomoduladoras, na defesa do recém nascido e estímulo da maturação intestinal, indução da mudança de isotipo da imunoglobulina M (IgM) para a imunoglobulina A (IgA) em linfócitos B. Além disso, está também envolvida na produção de imunoglobulinas na glândula mamária e no trato gastrointestinal do recém nascido e indução de tolerância oral. Possui também papel supressor nas doenças alérgicas em lactentes (VERHASSELT, 2010).

Porém, em um ambiente onde predomina o estresse, existem maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias: IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  em contrapartida à concentração de citocinas anti-inflamatórias IL-10 que demonstrou-se ser muito menor (LAIHO *et al.*, 2003; KENDALL-TACKETT, 2007; MIZUNO *et al.*, 2012; INGMAN; GLYNN; HUTCHINSON, 2014). No caso de pré-eclâmpsia e de parto prematuro são encontrados altos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  (ERBAĞCI *et al.*, 2005; RENTEA *et al.*, 2017).

Já as quimiocinas da família CXC, também presentes em grandes concentrações no LH, atuam como poderosos ativadores de neutrófilos que agem em infecções bacterianas e virais, pois apresentam atividade quimiotática para linfócitos intraepiteliais. (KEENEY *et al.*, 1993; COCCHI *et al.*, 1995).

## 2.5 Impacto do consumo alimentar e do estado nutricional materno nos biocomponentes do LH

Perturbações na saúde materna, o estilo de vida e os hábitos alimentares são capazes de provocar alterações em proteínas e de compostos bioativos secretados no colostro e no LH maduro (MASSMANN *et al.*, 2013).

Cummings *et al.* (2022) observaram que o consumo de alimentos ultraprocessados, durante a gestação, pode ser um fator de risco comportamental modificável para desfechos adversos como ganho de peso materno excessivo e inflamação, pois foi detectada maior concentração de proteína C reativa (PCR) no sangue durante a gravidez. Esse fato pode ser transposto para o LH e aumento da secreção de PCR (CUMMINGS *et al.*, 2022). Também um maior consumo de alimentos ultraprocessados podem impactar os biomarcadores de vitamina E, durante a lactação podem promover redução de fornecimento de vitamina E para tanto para as mulheres quanto para o LH (AMORIM *et al.*, 2022).

Tratando-se ainda de alimentação, o aumento do consumo materno de ácidos ômega-3 reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , em contrapartida, elevam-se os níveis de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 no LH (LAIHO *et al.*, 2003).

Além da alimentação, a obesidade materna está associada ao aumento da morbidade e mortalidade tanto para a mãe quanto para a prole. O valor de IMC pré-gravídico acima de 25 kg/m<sup>2</sup> e o ganho excessivo de peso durante a gestação também são importantes preditores da morbidade pós-parto de curto prazo e maior retenção de peso pós-parto (GUNDERSON, 2009), sendo este último associado a maior risco para futuras gestações e de obesidade perdurando ao longo da vida (OKEN *et al.*, 2008). Além disso, o risco habitual que existe em uma gestação com ausência de doenças durante o pré natal passa a ser outro, porque na obesidade ocorre um aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias que levam a um estado de inflamação de baixo grau que pode estar associado a desfechos adversos da gravidez (OKEN *et al.*, 2008; RUYAK; CORWIN, 2013). Dessa forma, a gestante passa a não ser mais classificada como gestante de risco habitual e passa a ter riscos pré-natais como diabetes gestacional e distúrbios hipertensivos, incluindo pré-eclâmpsia e complicações tromboembolianas (SEBIRE, 2001, BHATTACHARYA *et al.*, 2015, DENISON *et al.* 2008). Ainda, no período do *peripartum*, mulheres acima do peso estão mais propensas a sofrer indução de trabalho de parto, cesárea e hemorragia pós-parto (SEBIRE *et al.*, 2001, DENISON *et al.* 2008).

Também esse IMC pré-gravídico, mais que a tolerância à glicose na gravidez, é o



determinante primário das concentrações séricas de leptina no decorrer da gestação. Independente do IMC, as concentrações de leptina materna começam a aumentar desde o início da gravidez, sendo seus índices mais elevados em gestante do que em mulheres não grávidas (MAPLE-BROWN *et al.*, 2012). Panagos *et al.* (2016) observaram que a obesidade materna também influencia na composição do LH quanto a presença de componentes inflamatórios, como maior razão de ácido graxo ômega-6 para ômega-3, e menores concentrações de ácido docosahexaenóico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenóico e luteína em comparação LH de mães eutróficas. Além disso, Collado *et al.* (2012) demonstraram que o colostro de mulheres classificadas com índice de massa corporal (IMC) acima de 25Kg/m<sup>2</sup> apresenta maiores concentrações de leptina, TNF- $\alpha$ , interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e interleucina-6 (IL6), e menor quantidade de TGF- $\beta$  e sCD14 em amostras de LH quando comparadas a mulheres classificadas com IMC abaixo de 25Kg/m<sup>2</sup> (COLLADO *et al.*, 2012). Ainda, dados epidemiológicos indicam que a obesidade está relacionada a uma maior incidência e gravidade de doenças infecciosas. Vários mecanismos têm sido sugeridos para contribuir com esse aumento da suscetibilidade infecciosa como a deficiência de Vitamina D e o comprometimento das respostas imunes inatas e adaptativas nessas mulheres com obesidade. Também, a presença de comorbidades, frequentemente associadas a obesidade, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV) podem indiretamente favorecer o aparecimento ou o agravamento de doenças infecciosas na gestante e impactar de forma negativa o desfecho da gestação (PUGLIESE *et al.*, 2022).

No excesso de peso, com a alta concentração sanguínea de leptina, que pode gerar a resistência à leptina no organismo, pode também contribuir para um desequilíbrio imunológico causando prejuízo no papel regulatório no sistema imunológico (CALDEFIE-CHEZET *et al.*, 2001; PAPATHANASSOGLU *et al.*, 2006; MATARESE *et al.*, 2010). O sistema imune adaptativo também é afetado pelo excesso da leptina já que ela regula tanto a linfopoiese quanto a mielopoiese (CLAYCOMBE; KING; FRAKER, 2008). A leptina também desempenha um papel estimulando ativadores de células T CD4 e T CD8 (MARTÍN-ROMERO *et al.*, 2000). Foi observado por Matarese *et al.* (2010) que as células Treg podem aumentar em quantidade na ausência de leptina, porém com a resistência à leptina há um fenótipo imunossupressor, o que pode expor o indivíduo com obesidade a uma resposta imune deficiente às infecções (MATARESE *et al.*, 2010).

Ainda na obesidade, os adipócitos apresentam-se disfuncionais produzindo citocinas

proinflamatórias que favorecem a ativação de macrófagos do tipo M1, que possuem atividade proinflamatórias, em relação aos macrófagos do tipo M2 (SILVA *et al.*, 2019). Somado a isso, a hiperglicemia, frequentemente encontrada na obesidade, também parece favorecer a polarização proinflamatória dos macrófagos, podendo alterar a resposta imune dessas mulheres (TORRES-CASTRO *et al.*, 2016).

Além da obesidade, a composição da microbiota do LH pode ser afetada por inúmeros fatores como: idade materna, estágio em que se encontra a lactação, dieta materna (LEYVA; BRERETON; KOSKI, 2021), paridade, tipo de parto, consumo de antibióticos ou probióticos durante a gestação status socioeconômico, localização geográfica (KIM; YI, 2020b; LEYVA; BRERETON; KOSKI, 2021). Dessa forma, estabelecer de forma precoce a microbiota infantil através do LH com a amamentação, além de fornecer os nutrientes específicos de que o recém nascido necessita, ainda fornece um perfil saudável de bactérias no trato digestório contribuindo para a maturação do sistema imunológico inato e adaptativo infantil. A diversidade microbiana identificada no LH tem a capacidade de promover a inibição de patógenos e também a melhora das propriedades da função imunológica (CARR, *et al.*, 2021).

### **3. HIPÓTESE**

Diante do exposto, a hipótese deste trabalho é de que o consumo materno de alimentos ultraprocessados e o estado nutricional influenciam a concentração de componentes imunes no colostro.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Verificar se o consumo materno de alimentos ultraprocessados, e o estado nutricional materno interferem na composição imune do colostro.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar o estado nutricional das puérperas no período pré-gestacional e o ganho de peso durante a gestação.
- Avaliar o consumo de alimentos ultraprocessados com relação ao estado nutricional materno.
- Verificar se consumo de alimentos ultra processados e alimentos in natura ou minimamente processados interferem na secreção citocinas e quimiocinas no colostro.

## 5. MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Local e delineamento do estudo

O estudo foi realizado a partir do recrutamento e da coleta de dados na maternidade pública do Hospital Risoleta Tolentino Neves, localizada na cidade Belo Horizonte estado de Minas Gerais.

O estudo em questão possui caráter transversal retrospectivo e a amostragem foi determinada através do método de amostragem por conveniência. O projeto permanece aprovado pelo comitê de ética do Hospital Risoleta Tolentino Neves (Anexo 1). O presente estudo foi explicado no início às mulheres e elas optaram em participar sendo de forma voluntária, essas mulheres poderiam se retirar do projeto em qualquer momento da entrevista ou da coleta do colostro materno.

As participantes receberam e assinaram duas vias de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2), permanecendo uma cópia para elas e uma para a equipe do projeto. Nesse TCLE constam telefone e e-mail para contato com equipe de pesquisa caso fosse necessário após a coleta. A amostra foi subdividida em três grupos 1) mulheres eutróficas; 2) mulheres com sobrepeso e 3) mulheres com obesidade conforme IMC pré-gestacional, de acordo com as informações coletadas em prontuário e no cartão dessas gestantes, conforme tabela abaixo:

**Tabela 1:** Composição da amostra estratificada por grupos.

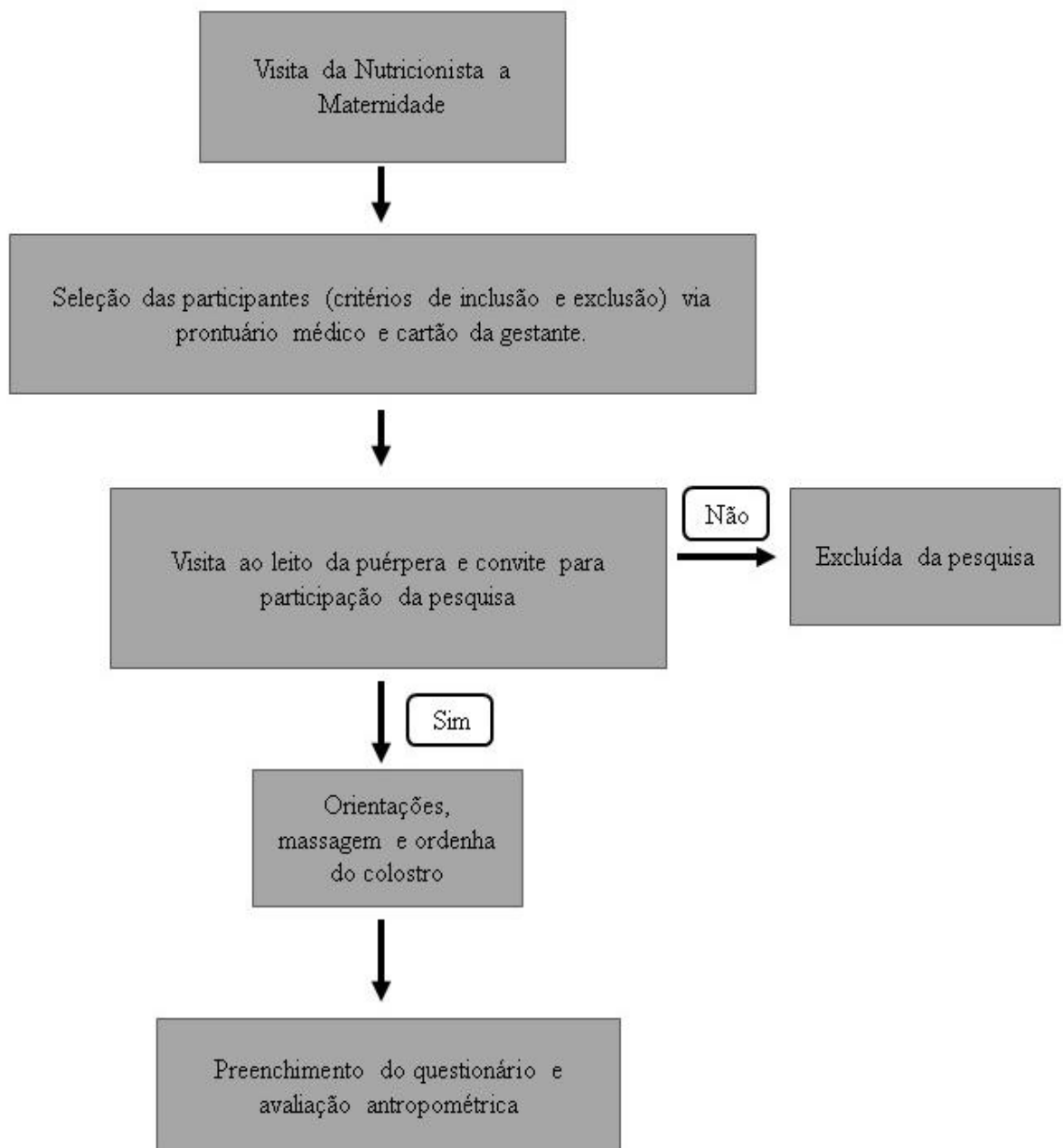
<b>Grupos</b>	<b>Número da Amostra - n</b>
Eutróficas	17
Sobrepeso	7
Obesidade	8
<b>Total</b>	<b>32</b>

As variáveis que foram avaliadas neste estudo foram: o estado nutricional materno pré-gestacional e do pós-parto, utilizando-se do peso, da altura para o cálculo do IMC; ganho ponderal durante a gestação e concentração de citocinas e quimiocinas do colostro materno. Os critérios de inclusão para os grupos foram mulheres internadas no pós-parto imediato (24 até 72 horas), idade acima de 18 anos, bebês em gestação a termo, gestações únicas, mulheres com ausência de outras doenças, além da obesidade. Os critérios de exclusão da amostra foram puérperas menores de 18 anos, mulheres que apresentaram doenças infecciosas

durante a gestação ou outros tipos de doenças, uso de antibióticos na gestação, idade gestacional no parto inferior a 36 semanas, gestações gemelares e também aquelas que não forneceram pelo menos 2mL de colostro na ordenha

### 5.3 Dados coletados

Na Figura 1 se encontra o fluxograma da coleta de dados realizada. Todas as mulheres que participaram da pesquisa foram convidadas e todos os equipamentos utilizados na avaliação antropométrica e coleta do colostro pertenciam a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).



**Figura 1:** Fluxograma da coleta de dados.

### 5.3.1 Dados antropométricos

Os dados antropométricos foram coletados com objetivo de avaliar o estado nutricional dessas mulheres antes da gestação e no seu desfecho. Os dados pré-gestacionais foram coletados e analisados por meio de anotações presentes nas cadernetas da gestante como o peso pré-gestacional, altura, último peso antes do parto e índice de massa corporal - IMC pré-gestacional. Conseqüentemente, o aumento ponderal durante a gestação foi classificado conforme preconizado pelo *Institute of Medicine*, conforme Quadro 1 abaixo.

**Quadro 1:** Recomendação para Ganho de Peso de acordo com o IMC Pré-Gestacional segundo Institute of Medicine, 2009.

Índice de Massa Corporal (IMC) antes da gravidez	Classificação de Obesidade em relação ao IMC (OMS) (kg/m <sup>2</sup> )	Ganho total de peso durante a gestação (gramas)*	Taxa de ganho de peso no 2º e 3º trimestres da gestação**
Abaixo do peso	Abaixo de 18,5 kg/m <sup>2</sup>	12,700g – 18,143g	0,453 (0,453 – 0,589)
Peso normal	18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup>	11,339g – 15,875g	0,453 (0,362 – 0,453)
Sobrepeso	25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup>	6,803g – 11,339g	0,272 (0,226 – 0,317)
Obesidade (incluindo todas as classes)	Acima de 30 kg/m <sup>2</sup>	4,989g – 9,071g	0,226 (0,181 – 0,272)

\* Os valores em gramas são uma conversão do protocolo original cuja unidade é pounds, são valores aproximados.

\*\* Os cálculos aceitam um ganho de peso de 0,5 a 2 quilos durante o primeiro trimestre da gravidez com média de ganho em gramas/semana .

Adaptado de IOM (2009).

### 5.3.2 Dados sociodemográficos

Para a coleta de informações como: idade dessas mulheres, escolaridade, estado civil, renda familiar mensal e número de moradores por residência aplicou-se um questionário (Anexo 3). Através do questionário aplicado foram coletadas informações referentes à idade da mulher, escolaridade, estado civil, renda familiar mensal e número de moradores na residência. Para valores como a renda per capita foram calculados com base no salário-mínimo de R\$998,00, referente ao salário do Brasil no ano de 2019.

### 5.3.3 Dados referentes ao estado de saúde

Também foram coletados dados relacionados ao estado de saúde materna, como quantidade de consultas realizadas durante o pré-natal, da prática de atividade física, alguma intercorrência de saúde (presença ou não de Doença Hipertensiva Específica da Gestação –

(DHEG) e/ou Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG), utilização ou não de medicamentos e de suplementos no decorrer da gestação, tipo de parto, idade gestacional no nascimento, além de peso de nascimento do bebê.

Foram também coletadas informações referentes ao tipo de tratamento realizado durante a gestação com objetivo de controle glicêmico e de níveis pressóricos. Os dados foram coletados da caderneta da gestante e por essa razão não foi possível realizar o acompanhamento tanto da glicemia, quanto dos níveis pressóricos durante a gestação dessas mulheres, apenas 3 realizaram o tratamento da doença com insulina enquanto o restante realizou o tratamento com dieta e das mulheres com DHEG, cinco fizeram uso de medicação oral anti-hipertensiva, além da dieta.

#### **5.4 Consumo alimentar**

O consumo alimentar referente aos hábitos adotados durante a gestação foi avaliado através de aplicação de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) semi-quantitativo validado por Ribeiro *et al.* (2006), que foi adaptado para análise. Os alimentos foram ordenados em sete grupos alimentares, sendo eles: leite e derivados, carnes e ovos; óleos; cereais e leguminosas; hortaliças e frutas; sobremesas, doces e bebidas adoçadas; e ultraprocessados. E foram elencadas sete opções de frequência de consumo, que incluíam: a) uma vez por dia; b) duas ou mais vezes por dia; c) quatro a seis vezes por semana; d) duas a três vezes por semana; e) uma vez por semana; f) uma a três vezes por mês; g) raramente ou nunca.

Através da aplicação deste questionário, esses sete grupos alimentares foram agrupados em 2 classificações de alimentos: alimentos in natura/ minimamente processados e um segundo grupo de alimentos ultraprocessados. Esses dois grupos seguiram a classificação de grupos de alimentos denominada NOVA (MONTEIRO *et al.*, 2016), uma ferramenta que agrupa os alimentos de acordo com o nível de processamento pelo qual passou antes de chegar à mesa dos consumidores, levando em conta processos físicos, biológicos e químicos, que podem ocorrer após a colheita do alimento ou após a separação do alimento na natureza. Essa classificação também considera outros atributos dos alimentos, como o potencial de influenciar o risco de obesidade e de várias outras doenças relacionadas à alimentação. A partir então dessa divisão em dois grandes grupos obteve-se a frequência média usual de consumo referente a cada grupo alimentar tendo como base a alimentação de cada mãe durante o período da gestação. Ainda, as participantes também foram questionadas a respeito do uso de suplementos nutricionais durante a gestação, devendo especificar o tipo e período de uso.

Assim como aplicado no inquérito de consumo alimentar da vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), considerando a dificuldade em fazer a pessoa entrevistada entender o conceito de porções de alimentos, considerou-se também neste estudo o consumo de cada grupo como equivalente a uma porção (BRASIL, 2022b).

Para a interpretação e avaliação do consumo de ultraprocessados foi utilizada a média de consumo de ultraprocessados da população brasileira que de acordo com Costa *et al* (2019) que é de 2 porções ao dia. Acima de duas porções ao dia, o consumo de ultraprocessados foi considerado como alto consumo de acordo com a Tabela 2:

**Tabela 2:** Critérios de classificação de consumo alimentar de produtos ultraprocessados.

Consumo de ultraprocessados	Classificação
Abaixo da média brasileira < 2 porções/dia	Consumo aceitável
Acima da média brasileira > 2 porções/dia	Alto Consumo

**Fonte:** COSTA *et al.*, 2019

Para a interpretação do consumo de alimentos in natura/ minimamente processados foram considerados os parâmetros utilizados pelo Ministério da Saúde para o questionário “Como está sua alimentação?”, que contém os alimentos e as quantidades propostas pelo Guia Alimentar da População Brasileira (BRASIL, 2006), de acordo com a Tabela 3.

**Tabela 3:** Critérios de avaliação adotados para a classificação de adequação de consumo alimentar, proposto pelo Guia Alimentar para a população Brasileira.

Grupos	Critérios adotados para adequação
Frutas	$\geq 3$ porções/dia
Verduras e Legumes	$\geq 5$ colheres de sopa/dia
Leguminosas	$\geq 4$ porções/semana
Carnes e Ovos	1-2 porções/dia
Leite e Derivados	$\geq 3$ porções/dia

**Fonte:** BRASIL, 2006.

Entretanto, nem todos os alimentos in natura/minimamente processados que são contemplados no guia alimentar entraram-se no QFA deste estudo, dessa forma, para considerar um consumo classificado como adequado de alimentos in natura/minimamente processados estabeleceu-se o mínimo de frequência de consumo de seis vezes ao dia, Tabela 4.

**Tabela 4:** Grupos de alimentos presentes no QFA



<b>Grupos</b>	<b>Quantidade</b>
Frutas / Verduras / Legumes	≥ 1 porção/dia
Leite	≥ 1 porção/dia
Derivados do Leite	≥ 1 porção/dia
Carnes	≥ 1 porção/dia
Frango	≥ 1 porção/dia
Peixe	≥ 1 porção/dia
<b>TOTAL</b>	<b>≥ 6 porções/dia</b>

Os critérios considerados como consumo insuficiente de alimentos in natura ou minimamente processados seria abaixo de 6 porções ao dia e como consumo adequado a ingestão de 6 ou mais porções ao dia (Tabela 5).

**Tabela 5:** Critérios de classificação de consumo alimentar de alimentos in natura / minimamente processados.

<b>Consumo de in natura / minimamente processado</b>	<b>Classificação</b>
Abaixo da frequência recomendada < 6 porções/dia	Consumo Insuficiente
Acima da frequência recomendada > 6 porções/dia	Consumo Adequado

**Fonte: Adaptado de Brasil (2006).**

## 5.5 Coleta do colostro humano

Para análise da composição imune do LH, as participantes foram devidamente instruídas sobre as condições adequadas de higiene das mãos e do seio materno, como pré-requisito para a ordenha de LH manual. Essa ordenha foi realizada pelas próprias participantes do estudo, iniciando com uma massagem em todo o seio em formato circular, seguido de uma leve pressão contra o peito onde a mão deveria posicionar-se em formato de “C” com o dedão posicionado na parte superior a auréola e os demais dedos posicionados na parte inferior a mama, provocando assim a ejeção desse LH.

### 5.5.1 Análise da composição imunológica do colostro

As amostras de colostro, obtidas entre o 2º e 3º dias do pós-parto, que possuíam volume mínimo de 2mL foram dispostas em tubos cônicos do tipo Falcon de 15ml e identificadas com o número da mulher participante de acordo com número do questionário, data da coleta e em seguida armazenada sob refrigeração em caixa térmica.

#### 5.5.1.1 Etapa 1: Centrifugação e armazenamento do sobrenadante

As amostras após serem coletadas, já foram imediatamente direcionadas para o laboratório de Imunobiologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), local onde foram armazenadas e processadas. A etapa iniciou com a centrifugação em velocidade de 500G por 10 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C. Finalizado esse procedimento, as amostras continham a olho nu uma divisão em três fases, assim o conteúdo de consistência cremosa (gordura) na parte superior foi desprezada, o sobrenadante retirado, alíquotado em tudo cônico de 1,5mL e armazenado em freezer -80°C aguardando pelas próximas etapas de análises e na terceira fase teve como conteúdo restante o produto celular que foi realizado a quantificação do número de total de células presentes nas amostras para estudos posteriores.

#### **5.5.1.2 Etapa 2: Medida da concentração de citocinas e quimiocinas – Luminex**

Com a utilização da tecnologia de imunensaio Luminex é possível a quantificação simultânea de até 100 proteínas presentes no soro, plasma, sobrenadante de cultura de tecidos, lisado celular ou LH, como no caso deste estudo. Foram utilizados kits da Bio-Rad Laboratories (Bio-Plex® Pro Human Cytokine Standard) para a detecção e quantificação de citocinas e quimiocinas do colostro. Esse kit dá a possibilidade de se medir vários compostos bioativos simultaneamente por meio de um imunensaio à base de esferas magnéticas cobertas por anticorpos específicos conjugados com fluorocromos. Após esse processo, foi realizada a leitura de fluorescência no equipamento Luminex (BioPlex 200, Bio-Rad), tendo como referência o protocolo padronizado pela Dra. Andrea Teixeira Carvalho do Laboratório de Biomarcadores do Instituto de Pesquisas René Rachou, FIOCRUZ, Minas Gerais. Foram descongeladas 32 amostras de colostro em banho-maria a 37°C e depois homogeneizadas em vórtex por 5 segundos. Foi necessária a filtragem das amostras por haver presença de debris que surgiram após o descongelamento, para evitar que partículas influenciassem na detecção e quantificação de citocinas no fluido. Após isso, essas amostras foram novamente homogeneizadas em vórtex por 5 segundos e centrifugadas a 14.000xg, por 5 minutos em temperatura ambiente. Foram acrescentados 50µL das amostras na placa para ensaio Luminex contendo 50µL do pool de esferas, lavadas duas vezes com 100µL de tampão de lavagem e incubadas overnight a 4°C sob agitação. No dia seguinte, foram acrescentados 25µL do anticorpo de detecção em cada poço e as amostras foram incubadas por 30 minutos sob agitação, em temperatura ambiente e ao abrigo da luz. As amostras foram lavadas com 100µL de tampão de lavagem. Em sequência, foram acrescentados 50µL do conjugado (Estreptavidina) em cada poço e as amostras foram novamente incubadas por 30 minutos sob agitação em temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Foram novamente lavadas com 100µL de tampão de lavagem,

ressuspendidas com 125µL de tampão do ensaio e homogeneizadas por 10 minutos. Por fim, essas amostras foram adquiridas no equipamento Bio-Plex 200 (Bio-Rad) utilizando-se o software Luminexx PONENT versão 3.1. Na sequência, os dados foram analisados utilizando-se o software Bioplex™ (Bio-Rad). O painel de citocinas, de fatores de crescimento e de quimiocinas detectadas pelo kit consistiu de: CCL-11, IL-1ra, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, CXCL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, CXCL-10, CCL-2, CCL-3, CCL-4, CCL-5, TNF-α, IFN-γ. As concentrações das citocinas, de fatores de crescimento e de quimiocinas foram calculadas de acordo com a curva padrão para cada uma individualmente. Aquelas amostras que tiveram leitura abaixo no nível de detecção, o valor 0 foi usado na análise e o nível de detecção das citocinas, fatores de crescimento e de quimiocinas variou para composto.

## 5.6 Análise Estatística

Os dados do questionário aplicado foram tabulados com ajuda do programa *Microsoft Excel Professional Plus* versão 2016 e após foram realizadas análises descritivas uni e multivariadas com auxílio do programa GraphPad Prism (PRISMA) versão 8.0.1 e também, do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 14 e do *Excel Professional Plus* versão 2016. Com auxílio do PRISMA foi realizado o teste KolmogorovSmirnov com objetivo de avaliar a normalidade ou não das variáveis e testes de correlação de Spearman, o Excel foi utilizado para avaliar a tendência central (médias e medianas) e de dispersão (desvio-padrão, valores mínimo e máximo). Através do SPSS foram aplicados os testes de Qui-quadrado para estimativa de associação entre duas variáveis qualitativas, em seguida foi aplicada a correção de Bonferroni, com objetivo de identificar a significância estatística em algumas variáveis.

Foi aplicado teste ANOVA One Way para identificar se o ganho de peso médio no decorrer da gestação, dos diferentes estados nutricionais, apresentaram diferenças estatísticas significantes. Também foi aplicada a frequência relativa para avaliar o ganho de peso por cada grupo de estado nutricional. Foram classificados como resultados estatisticamente significativos aqueles que apresentassem  $p < 0,05$  para todos os testes realizados.

Foi realizada a regressão de Spearman para o consumo de ultraprocessados e concentração de citocinas no colostro e para valor de IMC e concentração de citocinas no colostro. Tendo os resultados estatisticamente significativos aqueles que apresentassem  $p < 0,05$ .

### 5.6.1 Gráficos em radar

Foram construídos os gráficos em radar com o objetivo de identificar a frequência de amostras classificadas como baixas ( $<$  mediana global) e altas ( $\geq$  mediana global) para os níveis

de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. O ponto de corte considerado para essa classificação foi a mediana global de cada componente. Essa análise traz o equilíbrio global entre citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. Cada eixo do gráfico representa a porcentagem de mulheres que apresentam produção de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento no colostro materno acima da mediana global da população de estudo. Ao se conectar os valores de cada eixo, forma-se uma área poligonal central que retrata o equilíbrio global, como referência há o círculo central que representa 50% da frequência desses componentes. Uma área poligonal central maior ou menor representa uma maior ou menor contribuição dos componentes (SILVEIRA-NUNES *et al.*, 2017).

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Amostra

A população do estudo foi composta por 32 mulheres que manifestaram interesse em participar do projeto e atenderam aos critérios de inclusão, dispostos na Tabela 6.

Para fins de caracterização, essas mulheres foram divididas em 3 grupos de acordo com seu diagnóstico nutricional pré-gestacional, sendo um grupo de mulheres eutróficas (N=17; 53,13%), outro grupo de mulheres com sobrepeso (N=7; 21,8%) e um terceiro grupo composto por mulheres com obesidade (N=8; 25,07%). Entretanto no fim da gestação as mulheres foram distribuídas em 4 grupos: 1 mulher com baixo peso, 9 mulheres com eutrofia, 9 mulheres com sobrepeso e 13 mulheres portadoras de obesidade.

A faixa etária da amostra variou entre 18 – 44 anos de idade, sendo a média e desvio padrão dessa variável calculada para os grupos eutrofia, sobrepeso e obesidade respectivamente (24,88 ± 5,28), (32,43 ± 4,79) e (30,12 ± 6,87).

Ainda, avaliamos a renda *per capita* conforme descrito na metodologia, e observamos que a renda inferior a 1 salário-mínimo correspondeu a 71,87% da amostra (N=23). Contudo, parte das participantes não souberam quantificar a renda mensal familiar (N=9; 28,13%).

Em paralelo a informação sobre renda, houve indicação da escolaridade das participantes, o qual foi categorizada em alfabetizada, ensino fundamental (incompleto ou completo), ensino médio (incompleto ou completo) e ensino superior (incompleto ou completo). Dessa forma, apenas uma participante se declarou alfabetizada (N=1; 3,13%), para o ensino o fundamental houve declaração de 6 mulheres (18,75%), o maior percentual correspondeu às mulheres que declararam apresentar ensino médio (N=18; 56,25%), e 21,87% delas indicaram a escolaridade como ensino superior (N=7). Outra variável categorizada foi o

estado civil das participantes, classificado em casada/união estável, solteira/divorciada ou viúva. Dessas, 40,63% declaram ser solteira/divorciada (N=13), enquanto 53,12% declararam casada/união estável (N=17), e apenas 3,12% declarou ser viúva (N=1).

Dentre as variáveis com impacto na qualidade de vida, as participantes foram questionadas sobre a prática de atividade física durante a gestação. Nesse ponto, observamos que 59,37% das participantes não praticaram atividade física (N=19) enquanto 40,62% das voluntárias declararam essa prática (N=13). Dentre as voluntárias que praticaram alguma atividade física durante o período gestacional, menos da metade das eutróficas esteve ativa 41,18 % (N=7), do grupo sobrepeso foram apenas 28,57% (N=2), em contrapartida metade das obesas (N=4), e 50% permaneceram ativas.

Também foi observado que 50% da amostra fez uso de algum medicamento e suplemento no período gestacional, prescrito ou não para tal período (N=16).

Sendo o pré-natal um importante acompanhamento durante a gestação, observamos que 64,70% das voluntárias do grupo eutróficas (N=11), 100% das participantes do grupo sobrepeso (N=7), e 75% das mulheres do grupo obesidade (N=6), realizaram 6 ou mais consultas durante o período gestacional. O ganho de peso gestacional deve ser indicado conforme o estado nutricional pré-gestacional. Nesse caso, 31,25% apresentaram ganho de peso insuficiente (N=10), 37,5% tiveram ganho de peso adequado (N=12) e 31,25% ganho de peso excessivo durante a gestação (N=10).

Quanto obtivemos as informações relacionadas ao tipo de parto, observamos que, em sua maioria, as participantes declararam o nascimento dos seus filhos de parto normal. Essa maioria também foi observada nos três grupos do presente trabalho sendo 70,59% no grupo das eutróficas (N=12), 71,42% no grupo das participantes com sobrepeso (N=5) e 50% das voluntárias do grupo obesidade (N=4).

Quando avaliado a idade gestacional no desfecho do parto, percebemos que as mulheres que apresentaram estado nutricional de eutrofia e sobrepeso obtiveram a mesma mediana de 39 e variação entre 36-41 semanas. Enquanto aquelas do grupo obesidade foram associadas a uma menor mediana de 38 semanas, sendo a idade gestacional máxima de 40 semanas. Ainda assim, independentemente da idade gestacional, não houve variação do peso de nascimento dos neonatos entre os grupos

**Tabela 6:** Características clínicas e sociodemográficas da população (n=32).

<b>Variáveis</b>	<b>Total (n= 32)</b>	<b>Eutrofia (n= 17)</b>	<b>Sobrepeso (n= 7)</b>	<b>Obesidade (n= 8)</b>	<b>Valor p*</b>
<b>Idade materna **</b>	(27,84 ±6,25)	(24,88 ±5,28)	(32,43 ±4,79)	(30,12±6,87)	0,0104
<b>Renda per capita</b>					
Menor que 1 salário	23 (71,87%)	13 (76,47%)	5 (71,42%)	5 (62,5%)	0,769
Não souberam informar	9 (28,13%)	4 (23,52%)	2 (28,57%)	3 (37,5%)	
<b>Escolaridade</b>					
Fundamental	6 (18,75%)	2 (11,76%)	3 (42,86%)	1 (12,5%)	0,491
Ensino médio	18 (56,25%)	11 (64,70%)	2 (28,57%)	5 (62,5%)	
Superior	7 (21,87%)	3 (17,64%)	2 (28,57%)	2 (25%)	
<b>Estado civil</b>					
Casada/União estável	17 (53,12%)	4 (23,53%)	4 (57,14%)	3 (37,5%)	0,109
Solteira/Divorciada	13 (40,63%)	13 (76,47)	2 (28,57%)	5 (62,5%)	
Víuva	1 (3,12%)	0	1 (14,29%)	0	
<b>Atividade física durante a gestação</b>					
Não	19 (59,37%)	10 (58,82%)	5 (71,42%)	4 (50%)	0,699
Sim	13 (40,62%)	7 (41,18%)	2 (28,57%)	4 (50%)	
<b>Uso de medicamento durante a gestação</b>					
Não	16 (50%)	8 (47,06%)	3 (42,86%)	5 (62,5%)	0,704
Sim	16 (50%)	9 (52,94%)	4 (57,14%)	3 (37,5%)	
<b>Suplementação durante a gestação</b>					
Não	16 (50%)	8 (47,06%)	4 (57,14%)	4 (50%)	0,904
Sim	16 (50%)	9 (52,94%)	3 (42,86%)	4 (50%)	
<b>Estado nutricional pré-gestacional</b>	32	17	7	8	0,001
<b>Ganho de peso gestacional</b>					
Insuficiente	10 (31,25%)	8 (47,06%)	1 (14,29%)	1 (12,5%)	0,017
Adequado	12 (37,5%)	7 (41,18%)	4 (57,14%)	1 (12,5%)	
Excessivo	10 (31,25%)	2 (11,76%)	2 (28,57%)	6 (75%)	
<b>Número de consultas pré-natal</b>					
< 6 consultas	8 (25%)	6 (52,94%)	0	2 (25%)	0,008
≥ 6 consultas	24 (75%)	11 (64,70%)	7 (100%)	6 (75%)	
<b>Tipo de parto</b>					
Normal	21 (65,63%)	12 (70,59%)	5 (71,42%)	4 (50%)	0,561
Cesárea	11 (34,37%)	5 (29,41%)	2 (28,57%)	4 (50%)	
<b>Idade gestacional no parto ***</b>	39 (36-41)	39 (36-41)	39 (36,41)	38 (37,40)	0,227
<b>Peso de nascimento do RN **</b>	(3,15 ±0,43)	(3,15±0,42)	(3,15±0,56)	(3,19±0,44)	0,406

\* Valor de *p* Testes de Qui-quadrado com correção de Bonferroni ( $p < 0,05$ ) \*\* valores expressos pela média e desvio padrão \*\*\* valores expressos pela mediana (valores mínimos e máximos).

## 6.2 Estado Nutricional e Doenças Crônicas Não Transmissíveis

As gestantes eutróficas, com exceção de duas, não se tornaram nem hipertensas e nem portadoras de diabetes. Já as mulheres com sobrepeso e obesas tiveram diagnóstico para as duas doenças de forma única ou concomitante.

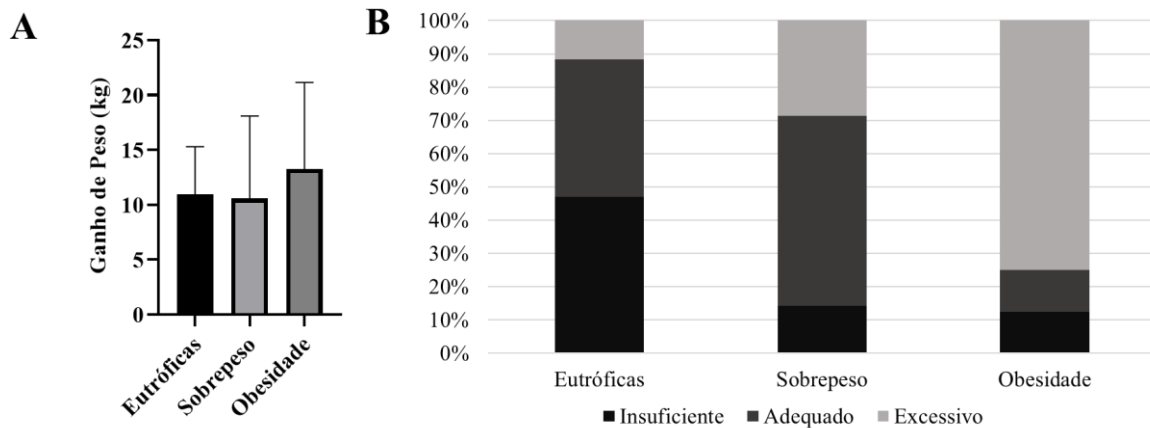
No desfecho da gestação, 40,63% (n = 13) das mulheres encontravam-se obesas. Desse grupo final de mulheres com obesidade, 61,54% (n = 8) desenvolveu alguma doença crônica não transmissível. Do grupo inicial de mulheres que iniciaram a gestação obesas, 100% permaneceram na classificação de obesidade e todas essas 8 gestantes que já iniciaram a gestação obesas desenvolveram alguma doença crônica ou duas, além da própria obesidade (Tabela 7).

**Tabela 7:** Relação do Estado Nutricional Pré Gestacional com Comorbidades e IMC (n=32).

Variáveis	Total (n= 32 )	Baixo Peso	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade	Valor p*
<b>Estado nutricional no desfecho gestacional</b>	<b>32 (100%)</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>0,001</b>
<b>Presença de Doença</b>						
Não possui (risco habitual)	4	0	4	0	0	
DMG	5 (15,62%)	0	1	2	2	0,001
DHEG	6 (18,75%)	0	2	2	2	
DM + DHEG	7 (21,87)	0	0	3	4	
<b>Estado Nutricional Pré-Gravídico</b>	<b>(n=32)</b>	<b>(n=0)</b>	<b>(n=17)</b>	<b>(n=7)</b>	<b>(n=8)</b>	
<b>Ganho de Peso</b>						
Insuficiente	10 (31,25%)	0	8 (47,06%)	1 (14,29%)	1 (12,5%)	0,017
Adequado	12 (37,5%)	0	7 (41,18%)	4 (57,14%)	1 (12,5%)	
Excessivo	10 (31,25%)	0	2 (11,76%)	2 (28,57%)	6 (75%)	

\* Valor de p Testes de Qui-quadrado com correção de Bonferroni (p<0,05)

Com relação ao ganho de peso gestacional, (Figura 2) o grupo das gestantes eutróficas apresentou baixo ganho ponderal ou ganho ponderal adequado em sua maioria. No grupo das mulheres com sobrepeso, a distribuição se deu entre ganho ponderal adequado e ganho ponderal excessivo. Já o grupo das gestantes obesas representou a maior porcentagem de ganho de peso ponderal excessivo.



**Figura 2:** (A) Comparação entre a quantidade de ganho de peso das mulheres (kg) ao longo da gestação por cada estado nutricional pelo teste ANOVA One Way. (B) Comparação entre a quantidade de ganho de peso das mulheres por meio de frequência relativa por cada estado nutricional.

### 6.3 Consumo de alimentos de acordo com o estado nutricional das mulheres

Conforme a Tabela 8, 75% das mulheres com obesidade consomem alimentos *in natura* ou minimamente processados abaixo da média recomendada (frequência menor que 6 vezes ao dia) e a maioria desse grupo (62,5%) consomem alimentos ultraprocessados acima da média brasileira (mais que 2 vezes ao dia). Embora na amostra do presente estudo não exista diferença estatística, as mulheres com obesidade consomem menos alimentos *in natura* e mais ultraprocessados em relação aos outros dois grupos.

**Tabela 8:** Consumo alimentar em porções de alimentos *in natura*/minimamente processados e de alimentos ultraprocessados.

Variáveis	Total (n= 32 )	Eutrofia (n= 17)	Sobrepeso (n= 7 )	Obesidade (n= 8 )	Valor p*
<b>Consumo de In Natura/Minimamente Processados</b>					
Abaixo da frequência recomendada < 6	20 (62,5%)	10 (58,82%)	4 (57,14%)	6 (75%)	0,699
Acima da frequência recomendada > 6	12 (37,5%)	7 (41,18%)	3 (42,86%)	2 (25%)	
<b>Mediana ***</b>		<b>5,44 (1,44;10,86)</b>	<b>4,44 (1,31;7,87)</b>	<b>5,29 (3,73;10,58)</b>	
<b>Média **</b>		<b>5,92 (±2,86)</b>	<b>4,84 (±2,36)</b>	<b>6 (±2,43)</b>	
<b>Consumo de ultraprocessados</b>					
Abaixo da média brasileira < 2	19 (59,37%)	10 (58,82%)	6 (85,71%)	3 (37,5%)	0,038
Acima da média brasileira > 2	13 (40,62%)	7 (41,18%)	1 (14,29%)	5 (62,5%)	
<b>Mediana ***</b>		<b>1,72 (0,38;8,75)</b>	<b>0,43 (0,14;2,68)</b>	<b>2,59 (0,23;10,32)</b>	
<b>Média **</b>		<b>2,28 (±2,86)</b>	<b>0,79 (±0,89)</b>	<b>2,97 (±3,22)</b>	

\* Valor de  $p$  Testes de Qui-quadrado com correção de Bonferroni ( $p < 0,05$ ) \*\* valores expressos pela média e desvio padrão \*\*\* valores expressos pela mediana (valores mínimos e máximos).



#### 6.4 Concentração de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento presentes no colostro

Os valores das concentrações de citocinas e quimiocinas encontradas no colostro materno estão descritos na Tabela 9.

No presente trabalho foram avaliadas 27 citocinas e quimiocinas agrupadas em Th2 e anti-inflamatórias, Th1 e fatores de crescimento.

Com relação a citocina anti-inflamatória IL-10 (Figura 3A) as mulheres com sobrepeso apresentaram maior concentração que as eutróficas e as obesas. Já a concentração do antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1ra), apresentou as eutróficas possuem maior concentração no colostro quando comparadas às mulheres portadores de sobrepeso e de obesidade (Figura 3B).

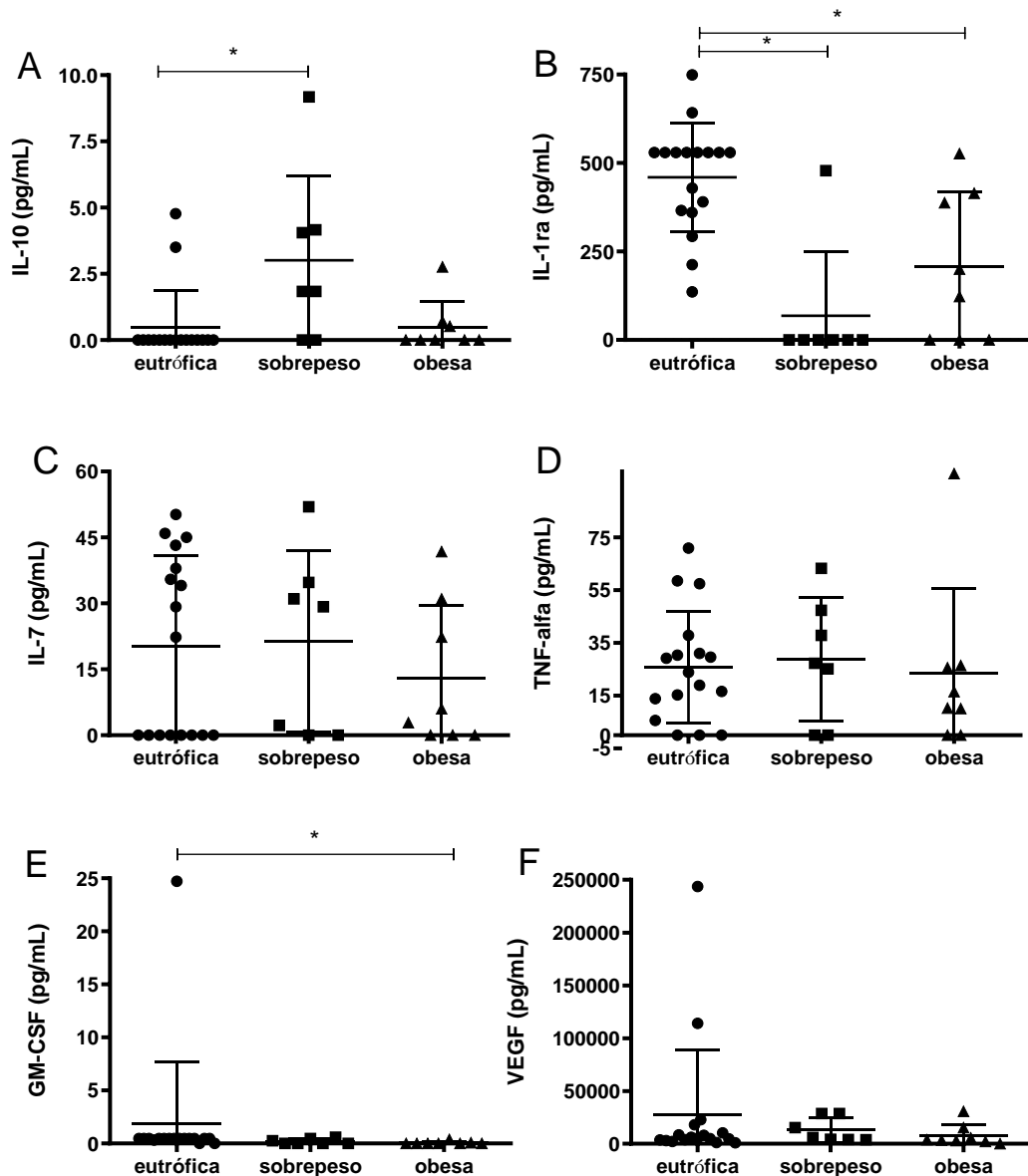
Para as citocinas inflamatórias avaliadas, não foram identificadas diferenças entre os grupos. Entretanto, foi observado que em todas essas citocinas (exceto a IL-12), o grupo de sobrepeso apresentou as maiores medianas em relação aos outros dois grupos. Fato igualmente observado para as quimiocinas CCL-3, CCL-4, CXCL-10. As quimiocinas CXCL-8 e CCL-2 tiveram maiores medianas no grupo das mulheres com obesidade.

**Tabela 9:** Faixa de valores das citocinas e quimiocinas estratificada por estado nutricional.

Citocinas	EUTRÓFICAS	SOBREPESO	OBESIDADE	Valor p*
	Mediana (Mín; Máx) (pg/mL)	Mediana (Mín; Máx) (pg/mL)	Mediana (Mín; Máx) (pg/mL)	
<b>Antiinflamatórias / Th2</b>				
IL-4	0,26 (0;0,59)	0,34 (0,11;2,26)	0,19 (0;1,28)	0,3046
IL-5	19,45 (10,42;30,32)	18,13 (9,16;30,32)	13,97 (3,23;24,87)	0,2659
IL-9	0 (0;2918,97)	0 (0;2366,75)	0 (0;1613,86)	0,843
IL-10	0 (0;4,77)	1,84 (0;9,18)	0 (0;2,76)	0,016
IL-13	0 (0;0,14)	0 (0;0,51)	0 (0;0,62)	0,1099
IL-1 ra	529,73 (135,98;749,18)	0 (0;478,28)	161,53 (0;526,76)	0,0003
<b>Fator de Crescimento</b>				
IL-2	0,93 (0;8,92)	3,23 (0;15,22)	0 (0;9,55)	0,1891
IL-7	22,31 (0;50,22)	29,23 (0;51,99)	4,43 (0;41,76)	0,7905
GM-CSF	0,46 (0;24,71)	0,01 (0;0,6)	0 (0;0,39)	0,0014
G-CSF	138,34 (35,55;203,02)	150,22 (105,43;1014,3)	91,47 (59,08;826,61)	0,2851
PDGF-bb	18,87 (11,1;77,41)	25,66 (15,3;61,22)	20,5 (13,31;108,26)	0,5231
VEGF	5251,53 (992,18;243728,5)	5895,5 (3791,24;28715,91)	3615,89 (0;30799,65)	0,3761
FGF basic	4,37 (0;12,52)	5,99 (0;40)	2,32 (0;26)	0,3583
<b>Inflamatórias</b>				
IL-1β	0,74 (0,01;87,58)	0,85 (0,6;19,88)	0,35 (0;3,68)	0,1615
TNF-α	23,9 (0;70,98)	27,28 (0;63,28)	13,4 (0;99,23)	0,5835
IFN-γ	6,12 (0,1;11,06)	8,84 (1,94;82,29)	5,77 (0;35,87)	0,2083
IL-6	1,75 (0;18,5)	4,28 (1,6;16,67)	3,45 (0;64,89)	0,0859
IL-12	0 (0;0)	0 (0;0,96)	0 (0;0,79)	0,0807
IL-15	35,43 (0;97,45)	79,88 (0;215,46)	47,2 (0;158,43)	0,1432
IL-17	18,43 (15,2;26,94)	18,94 (6,26;29,85)	17,39 (4,34;21,84)	0,2389
<b>Quimiocinas</b>				
CXCL-8	0 (0;7191,78)	0 (0;1507,84)	31,17 (0;2682,68)	0,6664
CCL-2	0 (0;2609,69)	0 (0;775,78)	5,83 (0;304,73)	0,7976
CCL-3	41,83 (2,19;1504,38)	78,99 (11,61;3997,79)	15,19 (1,79;797,51)	0,2325
CCL-4	104,53 (0;306,76)	152,42 (54,8;2002,59)	97,57 (13,7;733,35)	0,1715
CCL-5	13,46 (0;249,54)	59,6 (0;108,81)	11,23 (0;173,24)	0,4964
CXCL-10	58,21 (0;3486,75)	702,08 (0;32992,8)	275,71 (0;57367,73)	0,4708
CCL-11	4,5 (0,39;149,8)	6,06 (0,2;109,11)	10,815 (0,39;71,76)	0,5487

\* Valor de  $p$  Testes de Qui-quadrado com correção de Bonferroni ( $p < 0,05$ )

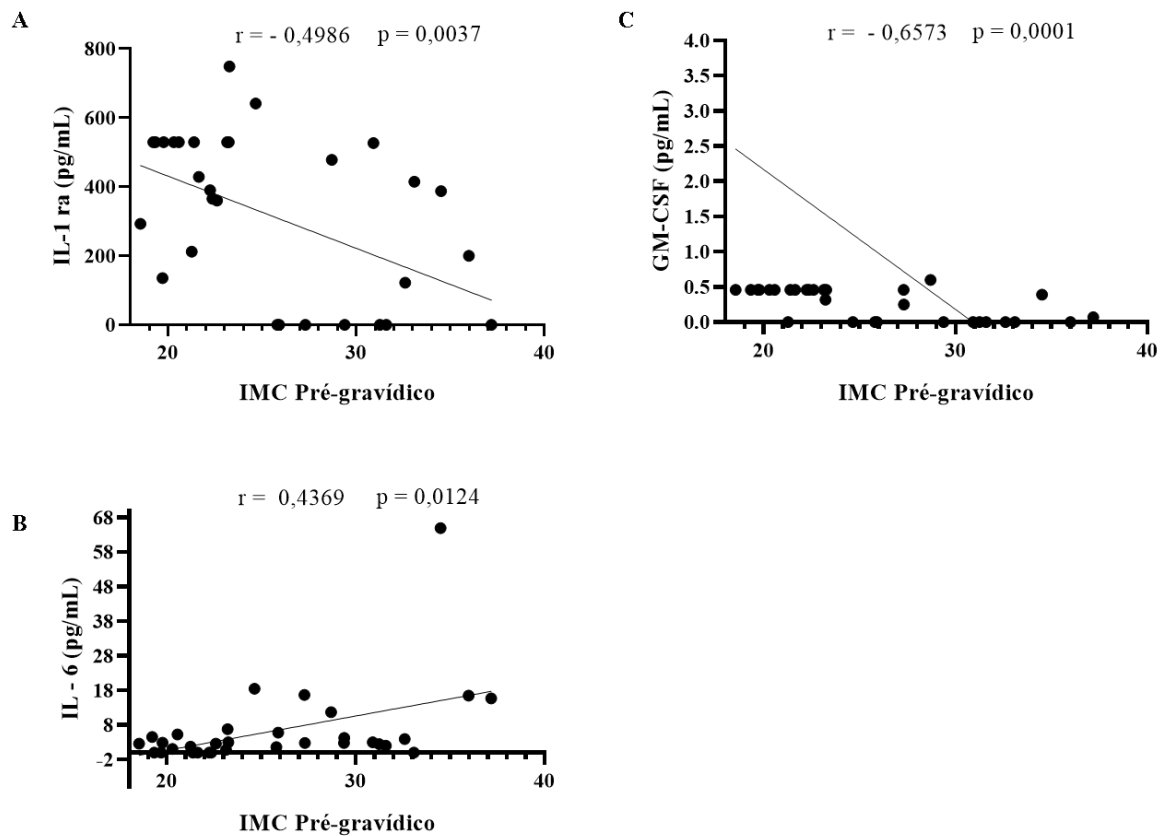
Foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a concentração de GM-CSF, no qual o grupo das eutróficas apresentou maior secreção no colostro quando comparado ao grupo sobrepeso obesa (Figura 3E) importante para a sobrevivência celular e diferenciação hematopoiética primitiva.



**Figura 3:** Comparação dos níveis (pg/mL) de citocinas no colostro com relação ao estado nutricional. As concentrações de IL-10 (A), IL-1ra (B), IL-7 (C), TNF-alfa (D), GM-CSF (E) e VEGF (F) no colostro foram medidas por ensaio Luminex, \* $p < 0,05$ .

Entretanto, outras citocinas, como IL-7 (Figura 3C), o TNF-alfa (Figura 3D) e, o VEGF (Figura 3F) não apresentaram diferenças quando segregadas em relação ao estado nutricional das mulheres.

Quando foi avaliada a correlação entre IMC e concentração de compostos bioativos no colostro, observou-se correlação inversa e forte para o fator de crescimento GM-CSF ( $r = -0,6573$ ,  $p = 0,0001$ ) e correlação inversa e média para a citocina anti-inflamatória IL-1ra ( $r = -0,4986$ ,  $p = 0,0037$ ), ou seja, quanto maior o IMC menores são as concentrações de GM-CSF no colostro. Para a citocina IL-6 houve correlação direta e média ( $r = 0,4369$ ,  $p = 0,0124$ ), ou seja, quando maior o IMC maiores são as concentrações de IL-6 no colostro materno (Figura 4).



**Figura 4:** Correlação entre os níveis de citocinas anti-inflamatórias e fator de crescimento no colostro e o IMC. As concentrações de IL-1ra (A), IL-6 (B), e GM-CSF (C) no colostro foram medidas por Luminex. Cada círculo representa uma participante. \* $p < 0,05$ . A linha reta representa a relação entre as variáveis sendo ascendente quando é direta e descendente quando a relação é indireta.

#### 6.4 Produção de citocinas com relação ao consumo alimentar

Tendo em vista que não houve diferença estatística entre o consumo alimentar dos três grupos deste estudo, foi estabelecido um estudo geral para avaliar se o consumo de alimentos

processados poderia interferir na concentração de citocinas do colostro de puérperas. Mais da metade da amostra (N=20, 62,5%) apresenta um consumo insuficiente de alimentos in natura/minimamente processados. Observa-se que o consumo de alimentos ultraprocessados está acima da média brasileira que é o de 2 vezes ao dia.

Na Tabela 10 verificou-se que a concentração de IL-7 é maior no colostro de mulheres que consomem mais produtos *in natura*. Um baixo consumo de alimentos in natura (menor que 6 vezes ao dia) impacta em uma menor produção dessa citocina que está envolvida no processo de desenvolvimento de linfócitos T e B e diferenciação de células T memória, especialmente CD4+. Com relação a IL-10 (Tabela 10), observa-se maior concentração no colostro de mulheres com alto consumo de ultraprocessados em comparação as que apresentam o consumo abaixo da média da população brasileira.

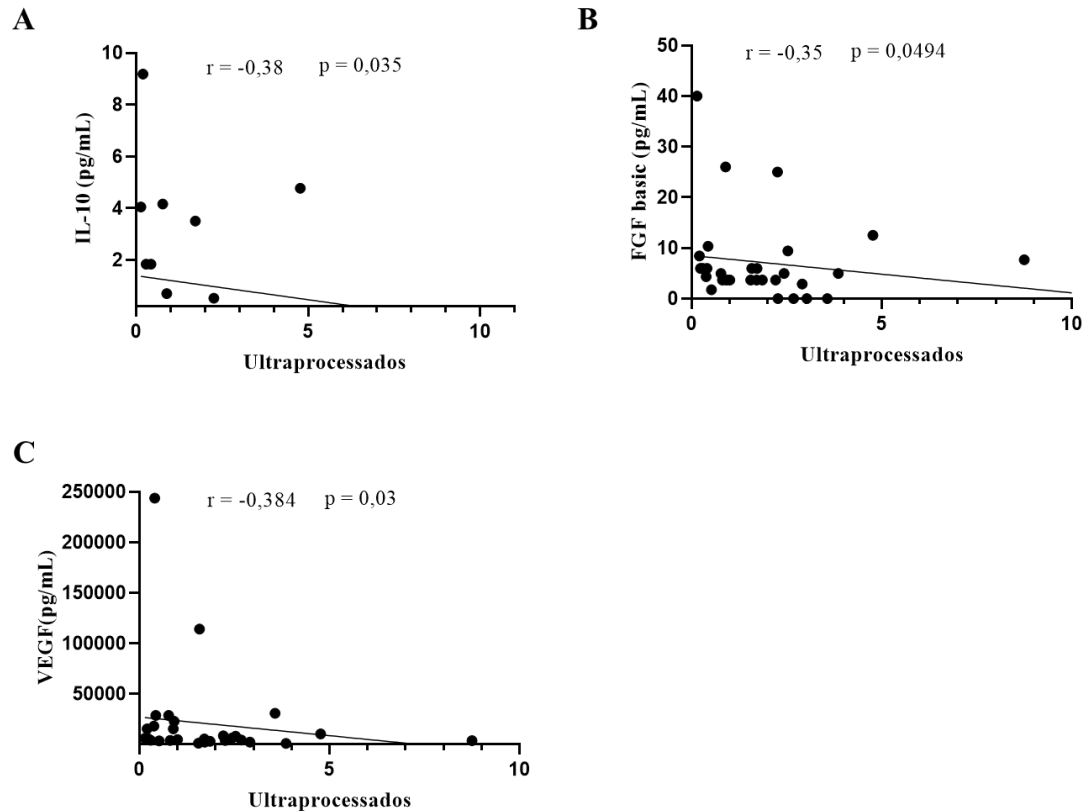
**Tabela 10:** Faixa de valores das citocinas e quimiocinas em pg/mL estratificada por consumo alimentar

Citocinas	Produtos In Natura		Valor p*	Produtos Ultraprocessados		Valor p*
	Insuficiente (n = 20)	Aceitável (n = 12)		Consumo médio (n = 19)	Alto (n = 13)	
<b>Antiinflamatórias /Th2</b>						
IL-4	0,30 (0,10-0,59)	39,34 (18,88-49,16)	0,421	0,19 (0-0,47)	39,34 (18,88-49,16)	0,206
IL-5	16,05 (10,42-22,63)	44,85 (21,57-68,06)	0,293	18,58 (11,47-23,25)	44,85 (21,57-68,06)	0,819
IL-9	0 (0-1026,45)	36,40 (17,65-40,18)	0,946	0 (0-9,96)	36,40 (17,65-40,18)	0,348
IL-10	0 (0-1,18)	24,63 (5,88-54,46)	0,887	0 (0-0)	24,63 (5,88-54,46)	0,045
IL-13	0 (0-0)	10,08 (2,94-25,89)	0,853	0 (0-0)	10,08 (2,94-25,89)	0,417
IL-1 ra	390,27 (168,26-504,00)	54,05 (25,89-223,72)	0,565	421,91 (212,63-529,73)	54,05 (25,89-223,72)	0,082
<b>Fator de Crescimento</b>						
IL-2	1,41 (0,93-3,27)	42,28 (19,35-59,24)	0,876	0,93 (0-3,79)	42,28 (19,35-59,24)	0,224
IL-7	0 (0-12,59)	45,22 (25,83-55,04)	0,033	16,05 (0-43,22)	45,22 (25,83-55,04)	0,529
GM-CSF	0,46 (0-0,46)	21,64 (0,21-62,60)	0,442	0,23 (0-0,46)	0,46 (0-0,46)	0,641
G-CSF	126,72 (72,84-199,10)	55,04 (45,22-95,56)	0,892	133,98 (105,43-209,41)	127,27 (80,82-175,17)	0,47
PDGF-bb	17,59 (15,23-33,87)	49,16 (30,43-59,82)	0,423	22,73 (17,15-38,77)	18,87 (17,15-29,61)	0,423
VEGF	5573,52 (3925,83-23276,42)	55,04 (45,22-2571,16)	0,533	10625,76 (4038,37-22743,96)	4041,92 (2279,04-7993,92)	0,037
FGF basic	4,67 (3,69-8,17)	59,24 (25,86-73,21)	0,454	5,48 (3,69-8,43)	3,69 (0-5,99)	0,144
<b>Inflamatórias</b>						
IL-1B	0,55 (0,24-2,27)	38,97 (12,87-69,33)	0,572	0,75 (0,41-1,97)	0,60 (0,18-2,84)	0,732
TNF- $\alpha$	14,60 (2,83-34,10)	42,28 (31,03-59,24)	0,445	26,88 (15,33-47,35)	17,81 (0-29,60)	0,194
IFN- $\gamma$	7,02 (0,34-11,11)	45,59 (24,10-60,71)	0,953	7,33 (2,12-11,16)	6,37 (0,46-8,69)	0,296
IL-6	2,79 (0-8,11)	46,22 (19,04-59,82)	0,814	3,59 (1,60-15,71)	2,59 (0,78-3,93)	0,201
IL-12	0 (0-0)	0 (0-0)	0,685	0 (0-0)	0 (0-0)	0,175
IL-15	64,73 (0-86,00)	51,54 (39,71-69,39)	0,874	74,21 (0-92,11)	53,07 (0-72,61)	0,537
IL-17	17,66 (15,20-20,41)	48,16 (27,71-65,12)	0,349	17,92 (15,77-21,37)	18,18 (16,86-20,42)	0,924
<b>Quimiocinas</b>						
CXCL-8	29,44 (0-863,98)	37,81 (14,29-48,53)	0,291	0 (0-138,17)	5,50 (0-452,67)	0,537
CCL-2	1,94 (0-74,15)	37,81 (14,29-48,53)	0,932	0 (0-116,17)	0 (0-122,84)	0,834
CCL-3	17,13 (6,59-63,84)	44,86 (40,08-59,24)	0,243	57,31 (13,33-172,14)	21,30 (9,02-140,35)	0,382
CCL-4	83,01 (32,20-219,72)	60,71 (45,59-95,07)	0,586	150,49 (54,80-338,93)	95,02 (39,19-162,47)	0,102
CCL-5	11,44 (2,54-41,30)	42,28 (27,48-59,24)	0,481	21,46 (3,59-72,81)	14,17 (2,16-59,60)	0,647
CXCL-10	730,96 (0-4514,70)	60,71 (45,59-191,25)	0,246	505,62 (0-1014,84)	275,72 (0-3033,96)	0,922
CCL-11	4,66 (1,88-17,46)	45,59 (23,35-53,57)	0,756	5,52 (1,82-15,36)	45,59 (23,35-53,57)	0,864

\* Valor de *p* Testes de Qui-quadrado com correção de Bonferroni ( $p < 0,05$ ). Demais valores expressos em mediana (valore p25 e p75).

O Fator de Crescimento endotelial vascular (VEGF) que regula a angiogênese, apresenta menor contração nas mulheres com alto consumo de ultraprocessados em comparação com as com consumo médio da população brasileira (Tabela 10).

No caso do fator de crescimento FGF-basic (Figura 5A), da IL-10 (Figura 5B) e do VEGF (Figura 5C) houve correlação inversa e de força média entre a quantidade de consumo diária de ultraprocessados e a concentração destes biomarcadores.

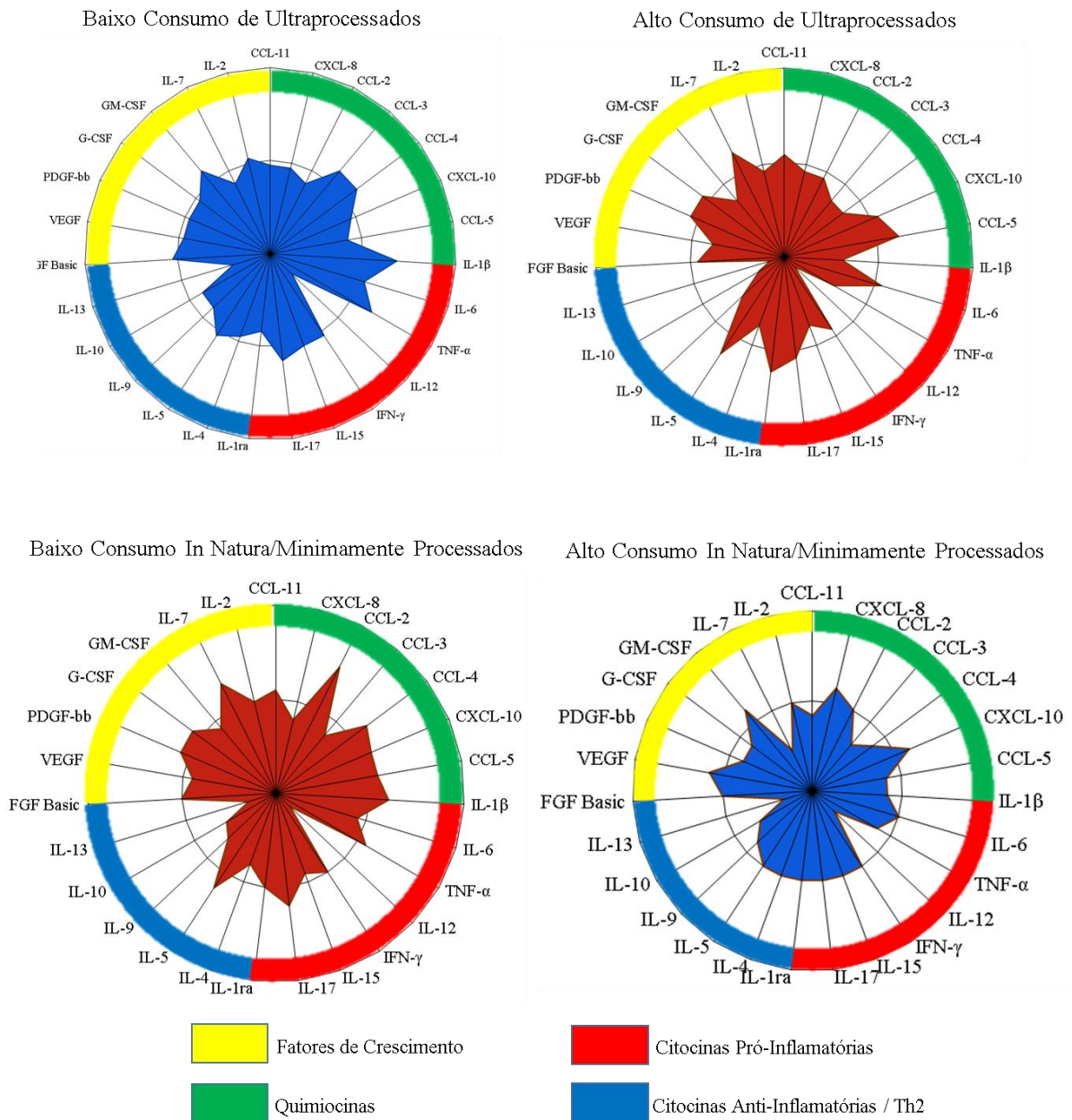


**Figura 5:** Correlação entre os níveis de citocinas anti-inflamatórias e fator de crescimento e consumo de ultraprocessados no colostro. As concentrações de FGF basic (A), IL-10 (B), e VEGF (C) no colostro foram medidas por Luminex. Cada círculo representa uma participante. \* $p < 0,05$ .

Considerando o consumo de produtos in natura e a concentração de citocinas e quimiocinas não houve correlação. Dessa forma, para identificar de forma global as citocinas, os fatores de crescimento e as quimiocinas avaliadas no colostro foram construídos os gráficos de radar separados pelo consumo de alimentos ultraprocessados ou in natura (Figura 6).

Esses gráficos refletem a frequência de mulheres que apresentaram a concentração de citocinas e quimiocinas acima da mediana global. Os eixos coloridos que possuem um arco em cor azul representam à alta frequência de citocinas anti-inflamatórias e Th2, enquanto os eixos com um arco em cor vermelha representam a frequência de citocinas inflamatórias. Os valores de cada eixo quando unidos formam uma área poligonal central que representa o equilíbrio geral de citocinas anti-inflamatórias e Th2 e de inflamatórias. Aumentar ou diminuir as áreas do polígono central reflete a contribuição de maior ou de menor equilíbrio dessas citocinas.

Desta maneira, observa-se que as mulheres com maior consumo de alimentos ultraprocessados apresentam maior frequência de produção de citocinas inflamatórias e menor frequência das citocinas anti-inflamatórias e Th2 de maneira global no colostro. Já as mulheres com maior frequência de alimentos *in natura* e minimamente processados possuem maior equilíbrio entre a frequência de produção de citocinas inflamatórias e de citocinas anti-inflamatórias e Th2 de maneira global.



**Figura 6:** Perfil global de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento no colostro de puérperas, segundo classificação de consumo de alimentos in natura e de ultraprocessados durante a gestação. O gráfico em radar mostra a frequência de alta produtoras de citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e de citocinas anti-inflamatórias e Th2, e a contribuição de cada uma nas diferentes categorias de consumo (alto e baixo consumo de alimentos in natura e alto e baixo consumo de alimentos ultraprocessados).



## DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar se o estado nutricional e o consumo de alimentos ultraprocessados podem interferir na concentração de componentes bioativos no colostro materno. O grupo deste estudo foi composto por puérperas que apresentaram gestação de risco habitual, ou seja, ausência de doenças, assim como portadoras de DMG, DHEG e obesidade. A maior parte delas iniciou ensino médio, são casadas ou com união estável, sem praticar atividade física no decorrer da gestação e com valor de IMC pré-gravídico de eutrofia.

Para identificação e acompanhamento de uma gestação de risco é fundamental o cuidado pré-natal, já que ele atua na prevenção e/ou identificação precoce de patologias fetais e maternas, o que permite a redução de riscos para a gestante e ainda garante um desenvolvimento saudável para o feto. Em 2022, o Ministério da Saúde (MS) lançou um novo manual de gestação de alto risco e a caderneta da gestação de baixo e alto risco onde permanece recomendando pelo menos 6 consultas de pré-natal para que ocorra uma boa evolução da gestação (BRASIL, 2022a; BRASIL, 2022c). Ainda que seja preconizado pelo MS, 25% da amostra realizou menos do que 6 consultas de pré-natal ao longo da gestação, o que pode trazer riscos para o desfecho da gestação. Quanto a atividade física, 59,37% das nutrízes permaneceram sedentárias, cabe enfatizar que a atividade física está associada ao melhor controle do aumento ponderal materno e, ao mesmo tempo, à prevenção de complicações associadas ao excesso de aumento ponderal e desenvolvimento de alguma DCNT (NUCCI *et al.*, 2001; LEWANDOWSKA; WIĘCKOWSKA; SAJDAK, 2020).

Com relação ao ganho de peso gestacional, o acompanhamento deve iniciar com a classificação do IMC pré-gravídico dessas mulheres. Essa classificação indica, conforme o IOM, a quantidade de peso que a mulher pode adquirir ao longo da gestação. Caso a gestante tenha um ganho de peso acima do recomendado, ela pode sofrer mudança do estado nutricional, o que não é recomendada. Essa mudança de estado nutricional, decorrente de excesso de ganho de peso no decorrer da gestação, pode representar um fator de risco tanto para a gestante quanto para o feto, posteriormente para o neonato e, ainda, contribuir para retenção de peso no pós-parto. Apesar de já ter sido publicado um indicador de ganho de peso gestacional para a população brasileira (KAC *et al.*, 2021), o presente estudo ainda utilizou como referência o que é recomendado pelo IOM, já que ela inclui faixas específicas de ganho de peso durante a gravidez para mulheres com IMC pré-gravídico obeso e são utilizadas em outros países, isso também favorece publicações internacionais (IOM, 2009; BRASIL, 2022a; BRASIL, BRASIL,



2022c). De fato, alterações de IMC ocorreram na amostra de eutrofia para sobrepeso, sobrepeso para obesidade e ainda acometimento de doenças metabólicas.

Outro ponto para controle de aumento ponderal dessas mulheres consiste na qualidade da alimentação. O consumo diário de alimentos ultraprocessados compromete a qualidade da alimentação. Este padrão de consumo aumenta a ingestão energética total diária já que a composição destes alimentos consiste em ricas taxas de açúcar e calorias somado a um baixo teor de micronutrientes. Isso tudo favorece a um excessivo ganho de peso gestacional, menor aporte de vitaminas e minerais, além de dificultar essa perda ponderal pós-parto (MONTESCHIO *et al.*, 2021).

A qualidade da alimentação também possui relação com a renda. Nessa amostra de estudo, as mulheres pertenciam às classes de menor nível econômico, de acordo com a classificação de renda familiar e *per capita* (IBGE, 2020). Estas mulheres com menor renda geralmente tem menos acesso aos alimentos, adquirindo aqueles com baixo custo e que possuem baixa qualidade nutricional, levando a instauração de hábitos alimentares ruins e a um maior ganho de peso no decorrer da gestação (SAMURA *et al.*, 2016; DAMASCENO *et al.*, 2020).

A relação entre a alimentação e o sistema imunológico já vem sendo amplamente discutida. O LH representa um veículo de comunicação entre os sistemas imunológicos materno e infantil e, dentre estes compostos do LH onde uma das fontes desses coompostos imunes são as células epiteliais mamárias. Esse biofluido é a principal fonte de citocinas, particularmente citocinas anti-inflamatórias, para os recém nascidos que são geralmente deficientes nessas proteínas. Leucócitos como neutrófilos, monócitos/macrófagos e linfócitos migram para a glândula mamária através dos vasos linfáticos e da circulação sistêmica. Os leucócitos dão suporte para o desenvolvimento do sistema imunológico da criança e, ao mesmo tempo, combatem diretamente os patógenos. Esse combate se dá por meio da fagocitose e da secreção de citocinas e imunoglobulinas. Esses processos ocorrem tanto no trato digestivo infantil quanto nos tecidos para os quais os leucócitos são transferidos através da circulação sistêmica do recém-nascido (HASSIOTOU; GEDDES, 2015).

Diante deste exposto, Fujimori et al.(2017) sugere que componentes imunológicos do colostro materno sofram alterações com a obesidade materna, doença reconhecida como uma pandemia global caracterizada não somente por um início de resistência, à leptina, à insulina e intolerância à glicose, mas também por um estado de inflamação sistêmica crônica de baixo grau que provoca desequilíbrio na regulação do sistema imune que induz um desequilíbrio entre

as células. Essas modificações podem ter efeitos de curto e de longo prazo no desenvolvimento de recém-nascidos.

Ainda, devido às alterações no sistema imune decorrentes da obesidade, os componentes do LH podem ser alterados, já que a obesidade está associada ao aumento de marcadores inflamatórios (ENDO; YOKOTE; NAKAYAMA, 2017). Das citocinas estudadas, a IL-10 consiste em uma importante citocina anti-inflamatória e imunorreguladora (HASHIMOTO *et al.*, 2001). Ao ser avaliada no colostro mostrou-se aumentada em mulheres com sobrepeso. A literatura possui resultados divergentes, com resultados desde não detectáveis, até valores bem elevados, isso tudo dificulta bastante a interpretação da sua função no LH (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016; FUJIMORI *et al.*, 2017). Considera-se que a IL-10 seja uma importante citocina que consiste em um fator inibidor da síntese de citocinas pró-inflamatórias pelas células T auxiliar (Th1) (SAXENA *et al.*, 2015).

A IL-10 tem sido considerado crucial na modulação da tolerância imune na interface materno-fetal. Em humanos, a deficiência de IL-10 tem sido associada a muitos desfechos adversos da gravidez, como aborto espontâneo recorrente, nascimento prematuro e pré-eclâmpsia. Dados sugerem que essa citocina funciona como um importante agente protetor contribuindo para a regulação da tolerância imunológica materna durante a gravidez (HANNA *et al.*, 2006; CHENG; SHARMA, 2015).

No estudo em questão, a IL-10 foi detectada na amostra de 10 mulheres, com diferença estatística, sendo o maior valor de mediana encontrado no grupo das mulheres com sobrepeso e das mulheres com alto consumo de alimentos ultraprocessados. Dessa forma, um outro ponto importante de ser levado em conta é que como a IL-10 regula a produção de citocinas pró-inflamatórias, pode-se, então, especular que níveis mais elevados de IL-10 observados em mulheres com obesidade podem representar uma tentativa em inibir a produção contínua de citocinas pró-inflamatórias, que, no entanto, pode falhar naquelas puérperas com uma produção de IL-10 inata baixa (ESPOSITO *et al.*, 2003).

Além do estado nutricional, deve-se considerar também a dieta materna, como o estudo que avaliou o leite maduro de 94 mulheres, onde observou-se um aumento do consumo de alimentos fontes de ácidos ômega-3 com redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , enquanto níveis de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, sofreram aumento (LAIHO *et al.*, 2003). Entretanto, neste estudo, no gráfico de correlação essa citocina apresentou uma correlação negativa com o consumo de alimentos ultraprocessados, ou seja, mulheres com maior consumo de ultraprocessados apresentaram

maiores concentrações de IL-10 no colostro ( $r = -0,384$ ,  $p = 0,03$ ), podendo estar relacionada à tentativa do organismo em modular a ação dos componentes inflamatórios elevados com o alto consumo de alimentos ultraprocessados (NESTARES *et al.*, 2021).

Já outra citocina, a IL-1ra, que consiste um membro da família de citocinas da IL-1, é secretada por vários tipos de células, incluindo as células envolvidas na reposta imune, células epiteliais e adipócitos, e é um inibidor natural do efeito pró-inflamatório de citocinas como a IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (CHARLES *et al.*, 2011). Assim, ela age como antagonista do receptor de IL-1 (IL-1 R) que está presente na superfície celular, modulando uma grande variedade de respostas inflamatórias relacionadas a IL-1 (ANZAGHE *et al.*, 2019). Dessa forma, a IL-1ra promove indiretamente uma resposta anti-inflamatória e esses níveis de IL-1ra representam uma medida indireta da atividade de IL-1. Nossos achados mostram que as mulheres com obesidade apresentaram menores concentrações de IL-1ra no colostro ( $p = 0,003$ ) e, ainda, correlação de *Spearman* negativa entre o valor de IMC e a concentração dessa citocina no colostro materno, ou seja, mulheres com maior IMC apresentaram menores concentrações de IL-1ra no colostro ( $r = -0,4986$ ,  $p = 0,0037$ ), confirmando um perfil mais inflamatório das citocinas presentes no colostro de mães obesas.

Das citocinas pró-inflamatórias, o IFN- $\gamma$  é deficiente no neonato e é secretado por células T ativadas e células NK do LH, mesmo que em baixas concentrações, está envolvido em vias de sinalização que aumentam a permeabilidade da barreira epitelial intestinal e melhoram a ativação de macrófagos intestinais, sendo característica da resposta Th1 (QUITADAMO; COMEGNA; CRISTALLI, 2021). Os resultados mostram que o IFN- $\gamma$  aparece em maior concentração à medida que o IMC aumenta, sendo assim, parece que o colostro reflete a inflamação causada pela obesidade.

Já a citocina TNF- $\alpha$ , também carente no recém-nascido, tem ação pirogênica de forma endógena contribuindo para a inflamação sistêmica e, ainda, desempenha uma função reguladora das células imunes (NOLAN; PARKS; GOOD, 2019). Juntamente com a IL-6, a TNF- $\alpha$  está envolvida na regulação do desenvolvimento e funções da glândula mamária (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

A IL-6, secretada por vários tecidos como tecido adiposo, músculo esquelético, hepatócitos e leucócitos, está presente em maiores concentrações em indivíduos obesos (CHARLES *et al.*, 2011). Neste estudo, o gráfico de correlação demonstrou associação positiva ( $r = 0,4369$ ,  $p = 0,0124$ ) entre o IMC pré-gravídico e concentração de IL-6 no colostro. O estudo de Fujimori *et al.* (2017) determinou os níveis de marcadores imunológicos no colostro de

mulheres com eutrofia (N=15), sobrepeso (N=15) e obesidade (N=15), onde foram observadas maiores concentrações de TNF- $\alpha$  e IL-6 no colostro de mulheres com obesidade, corroborando com nossos achados. O TNF- $\alpha$  é, sem dúvidas, uma das citocinas mais discutidas em relação à inflamação e ao desenvolvimento da obesidade, entretanto, neste trabalho, a TNF- $\alpha$  e IL-6 não apresentaram diferenças estatísticas quando comparados aos diferentes grupos e tipos de consumo alimentar.

Outras citocinas são identificadas no leite materno como é o caso da IL-7 que desempenha funções críticas durante o desenvolvimento dos órgãos linfoides do neonato (ASPINALL; PRENTICE; NGOM, 2011). Verificou-se que ela não apenas controlava o surgimento de células T, mas também seu desenvolvimento e manutenção fora do timo (KANG; COLES, 2012). O estudo de Hossny et al (2020) forneceu evidências para o papel da amamentação e ação da IL-7 absorvida pelo bebê através do intestino para auxiliar na adaptação da imunidade. Esses pesquisadores encontraram correlação positiva entre a concentração dessa citocina no LH e o desenvolvimento tímico com produção de linfócitos (HOSSNY *et al.*, 2020). Somado a esses resultados, nossos resultados mostraram maiores concentrações de IL-7 no colostro das mulheres com maior consumo de alimentos *in natura* ou minimamente processados ( $p = 0,033$ ). O estudo de Aspinall, Prentice e Ngom (2011) ainda sugere que altos níveis de IL-7 no leite, após o parto, quando a integridade do intestino está incompleta, podem beneficiar o neonato, dando suporte ao desenvolvimento e a manutenção de um amplo repertório de células T e linfócitos B em um momento em que a carga de antígenos do ambiente externo aumenta substancialmente.

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma glicoproteína presente no leite materno, está em níveis mais elevados no colostro, e seu principal papel é mediar a angiogênese, porém também tem sido sugerido que o VEGF possa ter efeitos anti-inflamatórios (OZGURTAS *et al.*, 2010). Em um estudo realizado por Karatepe et al. (2014), com ratos com enterocolite necrosante e que receberam VEGF subcutâneo apresentaram menor atrofia das vilosidades e quantidade menor de edema intestinal, bem como menores níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 quando comparados aos ratos que não foram tratados com VEGF. Em humanos, outro estudo que avaliou o colostro de 33 puérperas japonesas saudáveis, encontraram concentrações de VEGF de 12,6 a 155,0ng/ml (mediana 50,0). A ocorrência dessa substância bioativa sugere que a mesma possa ser fundamental para o organismo do recém-nascido (KOBATA *et al.*, 2008). Outro estudo que avaliou as concentrações de VEGF no colostro também de mulheres saudáveis encontrou a concentração de 992,18 a 243728,5 ng/ml (mediana 5251,53) (JANBAKHISHOV

*et al.*, 2020). Quando foi feita a comparação das concentrações de VEGF em cordão umbilical comparando obesas com eutróficas, foi verificado que as obesas possuem menor concentração desse fator de crescimento. Esse dado sugere que a obesidade materna pode estar relacionada à diminuição da expressão VEGF que pode desencadear disfunção e inflamação endotelial (JANBAKHISHOV *et al.*, 2020). Já que a obesidade está relacionada ao alto consumo de alimentos não saudáveis, os dados corroboram com nosso estudo onde um maior consumo de alimentos ultraprocessados esteve associado a menores concentrações de VEGF no colostro materno.

Outro componente presente no LH é o fator de crescimento GM-CSF que atua em células hematopoiéticas e imunes, na migração das células-tronco e estimula a diferenciação de macrófagos e granulócitos, como também na regulação da inflamação e autoimunidade (WILBERS *et al.*, 2018). Em algumas situações, esse fator foi descrito como uma citocina que regula negativamente algumas respostas mediadas pela IL-10, porém ainda não sabe o mecanismo em que esse fato ocorre (WILBERS *et al.*, 2017). O GM-CSF tem papel na regulação da resposta imune e na manutenção da tolerância imunológica através da mobilização de células dendríticas tolerogênicas. Esse amplo espectro de ação do GM-CSF pode provocar resultados paradoxais tanto com imunoestimulação quanto imunossupressão (VASU *et al.*, 2003; BERNASCONI *et al.*, 2010; BHATTACHARYA *et al.*, 2015; ZHAN; LEW; CHOPIN, 2019). No caso do presente estudo houve correlação negativa entre esse fator e valores de IMC, ou seja, quanto maior o IMC menor é a concentração desse fator, podendo sugerir uma diminuição à tolerância imunológica à medida que o IMC aumenta. Esse fator ainda é considerado por alguns autores como uma citocina que também contribui para a regulação da ingestão alimentar e da homeostase energética pelo sistema nervoso central (LAMBERT *et al.*, 2001; REED *et al.*, 2005). Há evidências de que o GM-CSF está envolvido em ações anoréxicas (LEE *et al.*, 2008).

Todos esses compostos bioativos do colostro analisados de forma global, ao serem representados pelos gráficos em radar, trazem um tipo de análise diferente dos outros tipos de gráficos, já que corresponde a uma observação visual que permite a avaliação da contribuição relativa de cada componente comparado com os demais, de acordo com a categorização dos grupos. Após a análise visual desses gráficos, é possível observar que no grupo de mulheres com alto consumo de alimentos ultraprocessados e baixo consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados nota-se que esses biomarcadores apresentam um perfil mais irregular de distribuição e que a IL-5 e IL-1ra (Th2 e anti-inflamatórias) e IL-17, IL-6, TNF- $\alpha$  (pró-inflamatória) tiveram a concentração alta em mais de 50% das amostras. É importante

ainda observar que as mulheres com alto consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados apresentaram nenhuma citocina pró-inflamatória com alta concentração, com distribuição mais regular entre as citocinas anti-inflamatórias, Th2 e pró-inflamatórias.

Estudos à respeito da imunologia do colostro, especificamente, que comparam as diferenças entre estados nutricionais associados ao consumo de alimentos ultraprocessados e alimentos *in natura* e minimamente processados ainda encontram-se escassos na literatura. A maioria dos estudos que analisam o perfil imunológico do colostro em mulheres com obesidade são avaliados no sangue das mulheres e não no leite e pouquíssimos analisam o consumo alimentar. Os dados apresentados neste estudo corroboram com grande parte dos dados de Fujimori et al (2017), também com estudos de Janbakhishov et al (2020), de Charles et al (2011) e de Laiho et al (2003) que sustentam a hipótese de que as alterações no organismo induzidas pela obesidade e pelo alto consumo de alimentos ultraprocessados são capazes de alterar a composição imune do colostro, porém, não há objeções e nem dúvidas quanto aos benefícios do aleitamento materno para o binômio mãe-filho. Vale ressaltar que o aleitamento materno é indicado e deve ser incentivado mesmo em situações de comorbidades, desde que não haja prejuízo à saúde da criança.

A amamentação promove efeito protetor a longo prazo e estudos epidemiológicos sugerem que o LH reduz o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1 e 2, artrite reumatoide, doença celíaca, colite ulcerativa e doença de *Crohn* (HANSON, 2007). Também há estudos que indicam que a amamentação tem um efeito protetor contra doenças vasculares crônicas, como hipertensão, obesidade e/ou resistência à insulina (SINGHAL *et al*, 2005; MARTIN; GUNNELL; DAVEY SMITH, 2005). Uma meta-análise mostrou que o LH protege contra tumores infantis, como leucemia linfoblástica aguda, doença de *Hodgkin* e neuroblastoma (MARTIN *et al.*, 2005). Ainda, o colostro é considerado o reforço imunológico natural mais potente conhecido pela ciência. A amamentação protege os bebês contra infecções por meio de anticorpos e de vários outros fatores bioativos (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016). É consenso que o IMC materno é indicador de saúde e de qualidade tanto para mulher quanto para o desenvolvimento e saúde do feto, principalmente no peso ao nascer, já que a fonte de nutrientes desse lactente tem origem nas reservas de nutrientes e ingestão alimentar da mãe. Dessa forma deve ser realizado um acompanhamento do ganho ponderal gestacional incluindo intervenções nutricionais precoces, eficazes e individualizadas contribuindo, dessa forma, para um desfecho gestacional favorável, reduzindo a morbidade materna e fetal e, ainda, favorecendo o aleitamento materno. Ainda, deve-se considerar que a

obesidade também predispõe a mãe a desenvolver outras doenças crônicas não transmissíveis associadas a obesidade como DMG e DHEG (SALLIS *et al.*, 2016).

Ainda, a obesidade materna, além de representar risco para parto cesárea, ainda pode resultar em resistência subclínica à insulina e predispor o lactente à hipoglicemia neonatal (TURNER *et al.*, 2019). O tipo de nascimento também pode afetar a saúde imunológica da prole na vida adulta. Dependendo do tipo de parto cesárea ou vaginal pode-se alterar o perfil de micro RNA (miRNA) do colostro. O parto cesáreo é um potencial fator de risco para doenças inflamatórias e relacionadas ao sistema imunológico em crianças devido à desregulação na expressão de miRNA (YERLIKAYA *et al.*, 2021). Em curto prazo, pode gerar respostas como a expressão reduzida de inflamação marcadores no recém-nascido. Partos de cesárea estão associados a um maior risco de o recém-nascido desenvolver doenças imunológicas como asma, alergias, diabetes tipo 1 e doença celíaca (CHO; NORMAN, 2013)

A presente pesquisa apresentou como limitação o número de participantes do projeto, já que em decorrência da pandemia e isolamento social, impossibilitaram o aumento do número de mulheres da pesquisa. Outra limitação é que muitas participantes foram descartadas do estudo em vista de não conseguirem retirar mais que 2mL do fluído, pois a coleta sempre era realizada no período da tarde, turno em que a mulher apresenta menor produção de colostro em contraste do que ocorre com o período da manhã. Assim, o turno em que ocorre a coleta desse colostro pode influenciar na concentração desses compostos. Também não foi possível realizar nossa coleta após o parto para verificar se houve homeostase entre as citocinas, os fatores de crescimento e as quimiocinas presentes no leite materno e como esses biomarcadores interferiram no desenvolvimento e na saúde da criança. Um estudo com maior número de participantes eutróficas, sobrepeso e obesas para que se possa estratificá-las em maiores grupos com categorias de faixas de ganho de peso para verificar os impactos do ganho de peso em diferentes estados nutricionais e seus efeitos no comportamento das citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas no colostro materno. Ainda acompanhar o consumo de alimentos ultraprocessados e in natura/ minimamente processados pós alta hospitalar. Porém, vale ressaltar que este estudo foi importante para investigação da influência da obesidade e consumo de alimentos ultraprocessados nos compostos imunes do colostro materno, visto que avaliou biomarcadores do colostro de mulheres eutróficas, sobrepeso e obesas. Outros estudos que analisam a concentração desses compostos no sangue de recém-nascidos de mães com alto consumo de ultra processados devem ser considerados uma vez que estudos que envolvem consumo alimentar e sua associação com colostro materno são escassos, ainda mais

considerando o desfecho de como será o comportamento desses compostos imunes no sangue do bebê.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nossos achados confirmam a hipótese de que um alto consumo de alimentos ultraprocessados ocasiona mudanças nas concentrações de citocinas, de fatores de crescimento e de quimiocinas no colostro humano, desequilibrando a homeostase entre citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias. Mesmo com essas alterações observadas, o leite materno continua sendo a mais completa fonte de nutrientes que confere também proteção para o recém-nascido. Assim, são necessários mais estudo que deem continuidade à pesquisa com um maior número amostral, que seja possível a estratificação de grupos separados por estado nutricional com diferentes tipos de ganho de peso, e que também possibilite a realização de intervenções nutricionais preventivas nessas mulheres a fim de minimizar os impactos de uma má qualidade alimentar e da obesidade. Também se fazem necessários mais estudos para recomendações de ganho de peso estratificados por percentil para cada estado nutricional, a fim de evitar que gestantes no quartil superior da eutrofia e do sobrepeso, por exemplo, mudem para a classificação de sobrepeso e de obesidade, respectivamente.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AALTONEN, Jonna *et al.* Impact of maternal diet during pregnancy and breastfeeding on infant metabolic programming: a prospective randomized controlled study. **European journal of clinical nutrition**, v. 65, n. 1, p. 10-19, 2011.
- AMORIM, Natália CM *et al.* Dietary share of ultra-processed foods and its association with vitamin E biomarkers in Brazilian lactating women. **British Journal of Nutrition**, v. 127, n. 8, p. 1224-1231, 2022.
- ANZAGHE, Martina *et al.* Organ-specific expression of IL-1 receptor results in severe liver injury in type I interferon receptor deficient mice. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1009, 2019.
- ASPINALL, Richard; PRENTICE, Andrew M.; NGOM, Pa Tamba. Interleukin 7 from maternal milk crosses the intestinal barrier and modulates T-cell development in offspring. **PLoS One**, v. 6, n. 6, p. e20812, 2011.
- ATABAI, Kamran; SHEPPARD, Dean; WERB, Zena. Roles of the innate immune system in mammary gland remodeling during involution. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 12, n. 1, p. 37-45, 2007.
- ATYEO, Caroline; ALTER, Galit. The multifaceted roles of breast milk antibodies. **Cell**, v. 184, n. 6, p. 1486-1499, 2021.
- BALLARD, Olivia; MORROW, Ardythe L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. **Pediatric Clinics**, v. 60, n. 1, p. 49-74, 2013.
- BASOLO, Fulvio *et al.* Expression of and response to interleukin 6 (IL6) in human mammary tumors. **Cancer research**, v. 56, n. 13, p. 3118-3122, 1996.
- BERNASCONI, Eric *et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor elicits bone marrow-derived cells that promote efficient colonic mucosal healing. **Inflammatory bowel diseases**, v. 16, n. 3, p. 428-441, 2010.
- BHATTACHARYA, Palash *et al.* GM-CSF: An immune modulatory cytokine that can suppress autoimmunity. **Cytokine**, v. 75, n. 2, p. 261-271, 2015.
- BISWAS, Swarajit Kumar *et al.* The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3883, 2022.
- BLAIS, David R.; HARROLD, Joann; ALTOSAAR, Illimar. Killing the messenger in the nick of time: persistence of breast milk sCD14 in the neonatal gastrointestinal tract. **Pediatric research**, v. 59, n. 3, p. 371-376, 2006.
- BRANDTZAEG, Per. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. **Vaccine**, v. 21, n. 24, p. 3382-3388, 2003.
- BRANDTZAEG, Per. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. **The Journal of pediatrics**, v. 156, n. 2, p. S8-S15, 2010.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE. DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS. ÁREA TÉCNICA DE SAÚDE DA CRIANÇA. **Recomendações técnicas para o funcionamento de bancos de leite humano**. Ministério da Saúde, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Como está sua alimentação? Brasília, DF, 2006. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022a.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 2022b.

- BRASIL, Caderneta da Gestante. Brasília-DF. Ministério da Saúde, 6<sup>o</sup> edição, 2022c.
- CALDEFIE-CHEZET, F. *et al.* Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action?. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 69, n. 3, p. 414-418, 2001.
- CALIL, Valdenise Martins Laurindo Tuma; FALCÃO, Mário Cícero. Composição do leite humano: o alimento ideal. **Revista de Medicina**, v. 82, n. 1-4, p. 1-10, 2003.
- CARR, Laura E. *et al.* Role of human milk bioactives on infants' gut and immune health. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 604080, 2021.
- CHANG, Chun-Ju; CHAO, Jane C.-J. Effect of human milk and epidermal growth factor on growth of human intestinal Caco-2 cells. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 34, n. 4, p. 394-401, 2002.
- CHARLES, Bashira A. *et al.* The roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in obesity and insulin resistance in African-Americans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 12, p. E2018-E2022, 2011.
- CHENG, Shi-Bin; SHARMA, Surendra. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 73, n. 6, p. 487-500, 2015.
- CHO, Clara E.; NORMAN, Mikael. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 208, n. 4, p. 249-254, 2013.
- CLAYCOMBE, Kate; KING, Louis E.; FRAKER, Pamela J. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 6, p. 2017-2021, 2008.
- COCCHI, Fiorenza *et al.* Identification of RANTES, MIP-1 $\alpha$ , and MIP-1 $\beta$  as the major HIV-suppressive factors produced by CD8<sup>+</sup> T cells. **Science**, v. 270, n. 5243, p. 1811-1815, 1995.
- COLLADO, Maria Carmen *et al.* Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. **Pediatric research**, v. 72, n. 1, p. 77-85, 2012.
- COPPA, Giovanni V. *et al.* Changes in carbohydrate composition in human milk over 4 months of lactation. **Pediatrics**, v. 91, n. 3, p. 637-641, 1993.
- COSTA, Caroline dos Santos *et al.* Consumo de alimentos ultraprocessados e associação com fatores sociodemográficos na população adulta das 27 capitais brasileiras (2019). **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2021.
- COWIN, Pamela; WYSOLMERSKI, John. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 2, n. 6, p. a003251, 2010.
- CUMMINGS, Jenna R. *et al.* Associations of ultra-processed food intake with maternal weight change and cardiometabolic health and infant growth. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2022
- DAMASCENO, Ana Alice de Araújo *et al.* Blood pressure levels and associated factors among pregnant women of the MINA-Brazil Study. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 4583-4592, 2020.
- DAWOD, Bassel; MARSHALL, Jean S. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 16, 2019.
- DEMERS-MATHIEU, Veronique *et al.* Survival of immunoglobulins from human milk to preterm infant gastric samples at 1, 2, and 3 h postprandial. **Neonatology**, v. 114, p. 242-250, 2018.
- DENISON, F. C. *et al.* Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. **BJOG: An International Journal of**

**Obstetrics & Gynaecology**, v. 115, n. 6, p. 720-725, 2008.

DJONOV, Valentin; ANDRES, Anne-Catherine; ZIEMIECKI, Andrew. Vascular remodelling during the normal and malignant life cycle of the mammary gland. **Microscopy research and technique**, v. 52, n. 2, p. 182-189, 2001.

DROR, Daphna K.; ALLEN, Lindsay H. Iodine in human milk: a systematic review. **Advances in Nutrition**, v. 9, n. suppl\_1, p. 347S-357S, 2018.

ENDO, Yusuke; YOKOTE, Koutaro; NAKAYAMA, Toshinori. The obesity-related pathology and Th17 cells. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 7, p. 1231-1245, 2017.

ERBAĞCI, Ayşe Binnur *et al.* Persistency of high proinflammatory cytokine levels from colostrum to mature milk in preeclampsia. **Clinical biochemistry**, v. 38, n. 8, p. 712-716, 2005.

ESPOSITO, Katherine *et al.* Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 3, p. 1055-1058, 2003.

FUJIMORI, Mahmi *et al.* Cytokine and adipokine are biofactors can act in blood and colostrum of obese mothers. **Biofactors**, v. 43, n. 2, p. 243-250, 2017.

GAROFALO, Roberto. Cytokines in human milk. **The Journal of pediatrics**, v. 156, n. 2, p. S36-S40, 2010.

GIDREWICZ, Dominica A.; FENTON, Tanis R. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. **BMC pediatrics**, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2014.

GOLDMAN, Armond S. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 12, n. 8, p. 664-672, 1993.

GUNDERSON, Erica P. Childbearing and obesity in women: weight before, during, and after pregnancy. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 36, n. 2, p. 317-332, 2009.

GUDJONSSON, Thorarinn *et al.* Isolation, immortalization, and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. **Genes & development**, v. 16, n. 6, p. 693-706, 2002.

HANNA, Nazeeh *et al.* Evidence for interleukin-10-mediated inhibition of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin production in preterm human placenta. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 55, n. 1, p. 19-27, 2006.

HANSON, L. A. Immunobiology and epidemiology of breastfeeding in relation to prevention of infections from a global perspective. **Mucosal immunology**, p. 1501-1510, 1999.

HANSON, Lars Å. Session 1: Feeding and infant development Breast-feeding and immune function: Symposium on 'Nutrition in early life: new horizons in a new century'. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 66, n. 3, p. 384-396, 2007.

HASHIMOTO, Shin-ichi *et al.* IL-10 inhibits granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-dependent human monocyte survival at the early stage of the culture and inhibits the generation of macrophages. **The Journal of Immunology**, v. 167, n. 7, p. 3619-3625, 2001.

HASSIOTOU, Foteini; GEDDES, Donna T. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 3, p. 267-275, 2015.

HOSSNY, Elham M. *et al.* Breast milk interleukin-7 and thymic gland development in infancy. **European journal of nutrition**, v. 59, n. 1, p. 111-118, 2020.

HOWARD, Beatrice A.; GUSTERSON, Barry A. Human breast development. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 5, n. 2, p. 119-137, 2000.

HURLEY, Walter L.; THEIL, Peter K. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. **Nutrients**, v. 3, n. 4, p. 442-474, 2011.

HSU, Peter S.; NANAN, Ralph. Does breast milk nurture T lymphocytes in their cradle?. **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, p. 268, 2018.

IBGE, Coordenação de População. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira: 2020. **Rio de Janeiro: IBGE**, 2020.

INGMAN, Wendy V.; GLYNN, Danielle J.; HUTCHINSON, Mark R. Inflammatory mediators in mastitis and lactation insufficiency. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 19, n. 2, p. 161-167, 2014.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Weight Gain during Pregnancy: re-examining the Guidelines. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Washington: National Research Council; 2009.

JAGIELLO, Karen P.; CHERTOK, Ilana R. Azulay. Women's experiences with early breastfeeding after gestational diabetes. **Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing**, v. 44, n. 4, p. 500-509, 2015.

JANBAKHISHOV, Turab *et al.* Effect of vascular endothelial growth factor on fetal vessels among obese pregnant women. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 151, n. 2, p. 231-236, 2020.

JIA, Hong Peng *et al.* Abundant human  $\beta$ -defensin-1 expression in milk and mammary gland epithelium. **The Journal of pediatrics**, v. 138, n. 1, p. 109-112, 2001.

JOHANSEN, Finn-Eirik *et al.* Regional induction of adhesion molecules and chemokine receptors explains disparate homing of human B cells to systemic and mucosal effector sites: dispersion from tonsils. **Blood**, v. 106, n. 2, p. 593-600, 2005.

KAC, Gilberto *et al.* Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. **The American journal of clinical nutrition**, v. 113, n. 5, p. 1351-1360, 2021.

KANG, Joonsoo; COLES, Mark. IL-7: the global builder of the innate lymphoid network and beyond, one niche at a time. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2012. p. 190-197.

KARATEPE, Hande Ozgun *et al.* The effect of vascular endothelial growth factor overexpression in experimental necrotizing enterocolitis. **Pediatric surgery international**, v. 30, n. 3, p. 327-332, 2014.

KEENEY, Susan E. *et al.* Activated neutrophils and neutrophil activators in human milk: increased expression of CD11b and decreased expression of L-selectin. **Journal of leukocyte biology**, v. 54, n. 2, p. 97-104, 1993.

KELLY, D.; COUTTS, A. G. P. Early nutrition and the development of immune function in the neonate. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 59, n. 2, p. 177-185, 2000.

KENDALL-TACKETT, Kathleen. A new paradigm for depression in new mothers: the central role of inflammation and how breastfeeding and anti-inflammatory treatments protect maternal mental health. **International breastfeeding journal**, v. 2, n. 1, p. 1-14, 2007.

KIELBASA, Anna; GADZAŁA-KOPCIUCH, Renata; BUSZEWSKI, Bogusław. Cytokines-biogenesis and their role in human breast milk and determination. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6238, 2021.

KIM, Su Yeong; YI, Dae Yong. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. **Clinical and experimental pediatrics**, v. 63, n. 8, p. 301, 2020a.

- KIM, Su Yeong; YI, Dae Yong. Analysis of the human breast milk microbiome and bacterial extracellular vesicles in healthy mothers. **Experimental & molecular medicine**, v. 52, n. 8, p. 1288-1297, 2020b.
- KOBATA, Ritsuyo *et al.* High levels of growth factors in human breast milk. *Early human development*, v. 84, n. 1, p. 67-69, 2008.
- KUNKEL, Eric J.; BUTCHER, Eugene C. Plasma-cell homing. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 10, p. 822-829, 2003.
- KUNZ, Clemens *et al.* Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. **Clinics in perinatology**, v. 26, n. 2, p. 307-333, 1999.
- LAIHO, Kirsi *et al.* Breast milk fatty acids, eicosanoids, and cytokines in mothers with and without allergic disease. *Pediatric research*, v. 53, n. 4, p. 642-647, 2003.
- LAMBERT, P. D. *et al.* Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 8, p. 4652-4657, 2001.
- LAZARUS, Nicole H. *et al.* A common mucosal chemokine (mucosae-associated epithelial chemokine/CCL28) selectively attracts IgA plasmablasts. **The Journal of Immunology**, v. 170, n. 7, p. 3799-3805, 2003.
- LEE, Ji-Yeon *et al.* Loss of cytokine-STAT5 signaling in the CNS and pituitary gland alters energy balance and leads to obesity. **PloS one**, v. 3, n. 2, p. e1639, 2008.
- LEWANDOWSKA, Małgorzata; WIĘCKOWSKA, Barbara; SAJDAK, Stefan. Pre-pregnancy obesity, excessive gestational weight gain, and the risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 6, p. 1980, 2020.
- LEYVA, Lilian Lopez; BRERETON, Nicholas JB; KOSKI, Kristine G. Emerging frontiers in human milk microbiome research and suggested primers for 16S rRNA gene analysis. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 19, p. 121-133, 2021.
- LÖNNERDAL, Bo. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. **The American journal of clinical nutrition**, v. 77, n. 6, p. 1537S-1543S, 2003.
- MACPHERSON, A. J. *et al.* The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal immunology*, v. 1, n. 1, p. 11-22, 2008.
- MAPLE-BROWN, Louise *et al.* Maternal pregravid weight is the primary determinant of serum leptin and its metabolic associations in pregnancy, irrespective of gestational glucose tolerance status. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 11, p. 4148-4155, 2012.
- MARTIN, Richard M.; GUNNELL, David; DAVEY SMITH, George. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 1, p. 15-26, 2005.
- MARTIN, Richard M. *et al.* Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. **International Journal of Cancer**, v. 117, n. 6, p. 1020-1031, 2005.
- MARTIN, Camilia R.; LING, Pei-Ra; BLACKBURN, George L. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. **Nutrients**, v. 8, n. 5, p. 279, 2016.
- MARTÍN-ROMERO, Consuelo *et al.* Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. **Cellular immunology**, v. 199, n. 1, p. 15-24, 2000.
- MASSMANN, Patrícia Fernandes *et al.* Maternal hypertension induces alterations in immunological factors of colostrum and human milk. **Frontiers in Life Science**, v. 7, n. 3-4, p. 155-163, 2013.
- MATARESE, Giuseppe *et al.* Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. **Trends in molecular medicine**, v. 16, n. 6, p. 247-256, 2010.

MITOULAS, Leon R. et al. Variation in fat, lactose and protein in human milk over 24h and throughout the first year of lactation. **British Journal of Nutrition**, v. 88, n. 1, p. 29-37, 2002.

MIZUNO, Katsumi *et al.* Mastitis is associated with IL-6 levels and milk fat globule size in breast milk. **Journal of Human Lactation**, v. 28, n. 4, p. 529-534, 2012.

MONTAGNE, Paul *et al.* Immunological and nutritional composition of human milk in relation to prematurity and mothers' parity during the first 2 weeks of lactation. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 29, n. 1, p. 75-80, 1999.

MONTEIRO, Carlos A. *et al.* O sistema alimentar. **World**, v. 7, n. 1-3, 2016.

MONTESCHIO, Lorenna Vicentine Coutinho *et al.* Retenção de peso pós-parto em mulheres assistidas no serviço público de saúde: estudo de coorte. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 35, 2021.

MORROW, Ardythe L.; RANGEL, Josefa M. Human milk protection against infectious diarrhea: implications for prevention and clinical care. In: **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**. WB Saunders, 2004. p. 221-228.

NESTARES, Teresa *et al.* Influence of ultra-processed foods consumption on redox status and inflammatory signaling in young celiac patients. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 156, 2021.

NOLAN, Lila S.; PARKS, Olivia B.; GOOD, Misty. A review of the immunomodulating components of maternal breast milk and protection against necrotizing enterocolitis. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 14, 2019.

NUCCI, Luciana Bertoldi *et al.* Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes. **Revista de saude publica**, v. 35, p. 502-507, 2001.

OAKES, Samantha R.; HILTON, Heidi N.; ORMANDY, Christopher J. The alveolar switch: coordinating the proliferative cues and cell fate decisions that drive the formation of lobuloalveoli from ductal epithelium. **Breast cancer research: BCR**, v. 8, n. 2, p. 207-207, 2006.

OKEN, Emily *et al.* Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. **Obstetrics and gynecology**, v. 112, n. 5, p. 999, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Infant and Young Child Feeding: **OMS, 2021**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>. Acesso em 03 jun 2022.

OZGURTAS, Taner *et al.* Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor levels in human milk of mothers with term and preterm neonates. **Cytokine**, v. 50, n. 2, p. 192-194, 2010.

PALMEIRA, Patricia; CARNEIRO-SAMPAIO, Magda. Immunology of breast milk. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, p. 584-593, 2016.

PANAGOS, P. G. *et al.* Breastmilk from obese mothers has pro-inflammatory properties and decreased neuroprotective factors. **Journal of Perinatology**, v. 36, n. 4, p. 284-290, 2016.

PAPATHANASSOGLU, Elizabeth *et al.* Leptin receptor expression and signaling in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and response to high fat diet in mice. **The Journal of Immunology**, v. 176, n. 12, p. 7745-7752, 2006.

PERRELLA, Sharon *et al.* Human milk composition promotes optimal infant growth, development and health. In: **Seminars in Perinatology**. WB Saunders, 2021. p. 151380.

PUGLIESE, Gabriella *et al.* Obesity and infectious diseases: Pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition. **International Journal of Obesity**, v. 46, n. 3, p. 449-465, 2022.

QUITADAMO, Pasqua Anna; COMEGNA, Laura; CRISTALLI, Pierpaolo. Anti-infective, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties of breast milk factors for the protection of infants in the pandemic from COVID-19. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 589736, 2021.

RADILLO, Oriano *et al.* Presence of CTAK/CCL27, MCP-3/CCL7 and LIF in human colostrum and breast milk. **Cytokine**, v. 61, n. 1, p. 26-28, 2013.

REED, Jacquelyn A. *et al.* GM-CSF action in the CNS decreases food intake and body weight. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 11, p. 3035-3044, 2005.

RENTEA, Rebecca M. *et al.* Effects of anticipated neonatal surgical intervention on maternal milk cytokine production. **Journal of pediatric surgery**, v. 52, n. 1, p. 45-49, 2017.

RODRIGUEZ-PALMERO, Maria *et al.* Nutritional and biochemical properties of human milk: II: lipids, micronutrients, and bioactive factors. **Clinics in perinatology**, v. 26, n. 2, p. 335-359, 1999.

ROGIER, Eric W. *et al.* Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 8, p. 3074-3079, 2014.

RUYAK, Sharon L.; CORWIN, Elizabeth. Concept analysis: Prenatal obesity, a psychoneuroimmunology perspective. In: **Nursing forum**. 2013. p. 174-184.

SABBAJ, Steffanie *et al.* Breast milk-derived antigen-specific CD8+ T cells: an extralymphoid effector memory cell population in humans. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 5, p. 2951-2956, 2005.

SALLIS, James F. *et al.* Progress in physical activity over the Olympic quadrennium. **The Lancet**, v. 388, n. 10051, p. 1325-1336, 2016.

SAMURA, Tirah *et al.* Factors associated with excessive gestational weight gain: review of current literature. **Global Advances in Health and Medicine**, v. 5, n. 1, p. 87-93, 2016.

SAXENA, Ankit *et al.* Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. **Cytokine**, v. 74, n. 1, p. 27-34, 2015.

SEBIRE, N. J. Pathophysiological significance of abnormal umbilical cord coiling index. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 30, n. 6, p. 804-806, 2007.

SILVA, Hernandez Moura *et al.* Vasculature-associated fat macrophages readily adapt to inflammatory and metabolic challenges. **Journal of Experimental Medicine**, v. 216, n. 4, p. 786-806, 2019).

SILVEIRA-NUNES, Gabriela *et al.* Lifewide profile of cytokine production by innate and adaptive immune cells from Brazilian individuals. **Immunity & Ageing**, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2017.

SINGHAL, Atul *et al.* Breast milk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: Follow up of a prospective, randomized study. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 60, n. 1, p. 19-21, 2005.

TONG, Nancy; ABRAHAMS, Vikki M. Immunology of the Placenta. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 47, n. 1, p. 49-63, 2020.

TORRES-CASTRO, Israel *et al.* Human monocytes and macrophages undergo M1-type inflammatory polarization in response to high levels of glucose. **Immunology letters**, v. 176, p. 81-89, 2016.

TURNER, Daria *et al.* Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia?. **Journal of Perinatology**, v. 39, n. 8, p. 1057-1064, 2019.

USTUNDAG, Bilal *et al.* Levels of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) and trace elements (Zn, Cu) in breast milk from mothers of preterm and term infants. **Mediators of inflammation**, v. 2005, n. 6, p. 331-336, 2005.

VASU, Chenthamarakshan *et al.* Selective induction of dendritic cells using granulocyte macrophage-colony stimulating factor, but not fms-like tyrosine kinase receptor 3-ligand, activates thyroglobulin-specific CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> T cells and suppresses experimental autoimmune thyroiditis. **The Journal of Immunology**, v. 170, n. 11, p. 5511-5522, 2003.

VERHASSELT, Valérie. Neonatal tolerance under breastfeeding influence: the presence of allergen and transforming growth factor- $\beta$  in breast milk protects the progeny from allergic asthma. **The Journal of pediatrics**, v. 156, n. 2, p. S16-S20, 2010.

VICTORA, Cesar G. *et al.* Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **The lancet**, v. 387, n. 10017, p. 475-490, 2016.

WALKER, Allan. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. **The Journal of pediatrics**, v. 156, n. 2, p. S3-S7, 2010.

WANG, Yiqing *et al.* Maternal consumption of ultra-processed foods and subsequent risk of offspring overweight or obesity: results from three prospective cohort studies. **bmj**, v. 379, 2022.

WHO (World Health Organization). The optimal duration of exclusive breastfeeding – Report of an expert consultation – Geneva, Suiça, 2001.

WILBERS, Ruud HP *et al.* GM-CSF negatively regulates early IL-10 mediated responses. **bioRxiv**, p. 202317, 2017.

WILBERS, Ruud HP *et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor negatively regulates early IL-10-mediated responses. **Future Science OA**, v. 4, n. 4, p. FSO288, 2018.

WILSON, Eric; BUTCHER, Eugene C. CCL28 controls immunoglobulin (Ig) A plasma cell accumulation in the lactating mammary gland and IgA antibody transfer to the neonate. **The Journal of experimental medicine**, v. 200, n. 6, p. 805-809, 2004.

WOPEREIS, Harm *et al.* The first thousand days–intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 25, n. 5, p. 428-438, 2014.

XIMENEZ, C.; TORRES, J. Development of Microbiota in Infants and its role in maturation of gut mucosa and immune system. *Archives of Medical Research*, v.48, p. 666-680, 2017.

YERLIKAYA, Fatma Humeyra *et al.* Can altered colostrum miRNA expression profile after cesarean delivery be a risk factor for autoimmune diseases?. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 86, n. 4, p. e13472, 2021.

ZHAN, Yifan; LEW, Andrew M.; CHOPIN, Michael. The pleiotropic effects of the GM-CSF rheostat on myeloid cell differentiation and function: more than a numbers game. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2679, 2019.

ZHU, Jing; DINGESS, Kelly A. The functional power of the human milk proteome. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1834, 2019.



## ANEXOS

### Anexo 1 – Parecer de Projeto de Pesquisa Hospital Risoleta Tolentino Neves



## Parecer de Projeto de Pesquisa

Belo Horizonte, 04 de dezembro de 2017.

**PROCESSO Nº 33/2017**

**Título do Projeto:** Associação do Estado Nutricional e Consumo Alimentar Materno-Infantil à composição do leite humano e saúde no pós-parto.

**Pesquisadores:** Luana Caroline dos Santos, Tatiani Uceli Maioli, Taciana Maia de Sousa, Larissa Bueno Ferreira, Crisťanny Miranda e Silva e Mariana Naves Silve de Oliveira.

**Descrição/Objetivos:**

Trata-se de um projeto que tem como objetivo investigar a associação do padrão alimentar materno ao perfil de ácidos graxos e componentes imunológicos no LH, marcadores bioquímicos no sangue da mulher, estado nutricional da criança e a alimentação complementar até o segundo ano de vida e avaliar a efetividade de uma intervenção com ômega-3 em puérperas associados com os sintomas depressivos, prática do AM e crescimento infantil.

**Relevância:**

Até o momento não há conhecimento sobre trabalhos brasileiros que avaliem a influência do padrão alimentar no pós-parto associado a composição de ácidos graxos no LH, ao estado nutricional infantil e a formação do hábito alimentar da criança ao longo do primeiro ano de vida.

**Metodologia:**

A pesquisa será desenvolvida em dois serviços de referência materno-infantil no HRTN e no HC -UFMG, possuindo delineamento misto:

Delineamento transversal: Avaliação de mulheres no puerpério imediato e duas respectivas crianças, com coleta de Leite Materno.

Ensaio Clínico: Avaliação dos efeitos da suplementação de ômega-3 na retenção de peso pós-parto e sintomas depressivos, em subamostra de puérperas.



**HOSPITAL**  
RISOLETA TOLENTINO NEVES

Estudo prospectivo (coorte): Avaliação da necessidade energética, composição de AG no LH no período de 1 ano, marcadores bioquímicos no sangue da mulher, avaliação do estado nutricional do binômio mãe-filho.

No delineamento transversal, a amostra será composta por mulheres no puerpério imediato, adultas (18 a 40 anos), em no mínimo 24 horas pós-parto, que serão avaliadas por meio de um questionário estruturado, que apresentem bom estado geral de saúde com crianças nascidas vivas, a termo e que estejam dispostas a participar do estudo. Serão excluídas as mulheres em gestação múltipla ou que referirem histórico de diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia ou complicações na sua saúde ou de seus filhos que demandem cuidados médicos no período do estudo ou permanente. A amostra será constituída por 462 puérperas, sendo 231 atendidas em cada local de pesquisa. A estimativa amostral foi efetuada por meio do software Epi Info™7, adotando-se intervalo de confiança (IC) de 95%, erro de 5% e fórmula para fins descritivos e população finita, acrescidas de 30% de possíveis perdas no decorrer do estudo (HULLEY *et al.*, 2001). Essas mulheres serão recrutadas para o estudo prospectivo (estudo de coorte).

Para o ensaio clínico, será selecionada uma subamostra de 80 mulheres, distribuídas em grupo controle (n=40) e grupo intervenção (n=40). Essa subamostra será proveniente do local B, tendo em vista que o seguimento acontecerá próximo ao local, no laboratório de Nutrição da UFMG. A estimativa amostral foi efetuada por meio do software Epi Info™7, com poder estatístico de 95%, nível de significância de 5%, fórmula para medidas pareadas e acréscimo de 50% para compensar prováveis perdas no decorrer da intervenção (HULLEY *et al.*, 2001).

#### **Equipe de Pesquisadores:**

A equipe de pesquisadores é formada por duas professoras do departamento de Nutrição da Escola de Enfermagem da UFMG, por uma aluna de Doutorado e três mestrandas.

- Professora: Luana Caroline dos Santos e Tatiani Uesli Maici.
- Doutoranda: Taciana Maia de Souza.
- Mestrandas: Larissa Bueno Ferreira, Cristiany Miranda e Silva e Mariana Neves Silva de Oliveira.
- A nutricionista Ana Luiza Soares, do HRTN, colaborará com o Projeto.

#### **Financiamento/Custos:**

O projeto conta com financiamento aprovado pelo Edital Universal do CNPq(R\$ 37.192,00) com previsão de liberação de recursos em 2017. Não haverá ônus para o HRTN.

#### **Aspectos Éticos:**

O estudo não envolve intervenção, com exceção da coleta de sangue, que será realizada pós-alta do HRTN. O Termo de Consentimento encontra-se anexado, adequado ao trabalho proposto e será objeto de análise pelo COEP-UFMG.



**Parecer:**

O Colegiado do NEPE posiciona-se favorável à realização da pesquisa nas dependências do HRTN.

**O Colegiado do Nepe informa que não é permitida a impressão de prontuários e demais documentos necessários para a pesquisa nas impressoras do HRTN.**



---

Colegiado do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão - NEPE/HRTN

## Anexo 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E CONSUMO ALIMENTAR MATERNO-INFANTIL À COMPOSIÇÃO DO LEITE HUMANO E SAÚDE NO PÓS PARTO.

Pesquisadores Responsáveis: Tatiani Uceli Maioli e Luana Caroline dos Santos. Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Telefone para contato: (31) 3409-8036

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

A Sra. está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa, de responsabilidade das pesquisadoras Tatiani Uceli Maioli e Luana Caroline dos Santos.

O presente estudo tem como objetivo avaliar o estado nutricional e o consumo alimentar de puérperas do Hospital Risoleta Tolentino Neves de Belo Horizonte – Minas Gerais e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, dentro do período de 48 horas pós-parto. Para tal, serão aplicados questionários para avaliação do consumo alimentar (Questionário de Frequência Alimentar) e medidas serão aferidas (peso, altura e circunferência do braço). A presença de edema (acúmulo de líquido no corpo) será averiguada por meio de observação. Informações adicionais serão coletadas nos prontuários médicos e cartão nutricional da gestante. Para uma sub amostra das participantes, serão coletadas amostras de leite materno para posteriores análises.

Sua participação nesse projeto não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar o seu consentimento. Destacamos que sua recusa não acarretará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Os dados obtidos serão analisados estatisticamente para construção de trabalho científico e todas as informações pessoais obtidas são confidenciais e não serão divulgadas, garantindo sua privacidade. A participação no projeto apresenta nenhum tipo de risco para sua saúde. Caso exista qualquer dúvida, os responsáveis poderão ser contatados nos telefones citados acima, inclusive com ligações a cobrar.

Eu, \_\_\_\_\_, RG  
nº \_\_\_\_\_, declaro ter sido informada e concordo em participar, como voluntária, do projeto de pesquisa acima descrito.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_

---

Assinatura do paciente

---

Assinatura do responsável

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa  
Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, *Campus*  
Pampulha – Belo Horizonte – MG – Brasil, CEP: 31.270-901. Telefone/FAX:3409-  
4592 – Email: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br)

### Anexo 3 – Questionário aplicado

#### PROTOCOLO DE COLETA DE DADO

Data da entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ nº do questionário: \_\_\_\_\_

<b>DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DA MÃE</b>			
Nome: _____			
Endereço: _____			Telefone: _____
Data de nascimento: ___/___/___	Idade: _____	Ocupação profissional: <b>(0)</b> remunerado <b>(1)</b> não remunerado	
Nº Gestações: _____	Nº Partos: _____	Nº Abortos: _____	Nº moradores/domicílio: _____ Renda familiar/mês: _____
Escolaridade: <b>(0)</b> não alfabetizada <b>(1)</b> apenas alfabetizada Fundamental: <b>(2)</b> incompleto <b>(3)</b> completo Médio: <b>(4)</b> incompleto <b>(5)</b> completo Superior: <b>(6)</b> incompleto <b>(7)</b> completo			
Estado Civil: <b>(0)</b> solteira <b>(1)</b> casada ou união estável <b>(2)</b> separada ou divorciada <b>(3)</b> viúva			
Comorbidades <b>prévias</b> a gestação: DM ( ) HAS ( ) DCV ( ) Obesidade ( ) Neoplasia ( ) Dislipidemias ( ) ( ) Outros : _____ Há quanto tempo? _____			
<b>PRÉ-NATAL, PARTO E RECÉM-NASCIDO</b>			
Nº consultas pré-natal: _____	Data do parto: ___/___/___	Idade Gestacional (semanas): _____	
Intercorrências na gestação: <b>(0)</b> não <b>(1)</b> sim Quais: _____			
Intercorrências no parto: <b>(0)</b> não <b>(1)</b> sim Quais: _____			
Parto: <b>(0)</b> normal <b>(1)</b> cesárea <b>(1)</b> fórceps		Idade do RN (dias): _____	Apgar: _____
Circ. cefálica nascimento (cm): _____	Peso ao nascer do RN (g): _____	Comprimento ao Nascer (cm): _____	
Intercorrências ao nascer: <b>(0)</b> não <b>(1)</b> sim Quais: _____			Peso atual do RN (g): _____
<b>AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA</b>			
Altura (m): _____	Peso pré-gestacional (kg): _____	Peso atual (kg): _____	CB (cm): _____
Ganho de peso gestacional (kg): _____		Edema atual: <b>(0)</b> não <b>(1)</b> sim	Grau de edema: (0) + (1) ++ (2) +++ (3) ++++
IMC pré (Kg/m <sup>2</sup> ): _____	IMC atual (Kg/m <sup>2</sup> ): _____		
Atividade física (gestação): <b>(0)</b> não <b>(1)</b> sim		Modalidade: _____	
Frequência/semana _____		Duração por atividade _____	
<b>USO DE MEDICAMENTOS / SUPLEMENTOS</b>			
Uso de medicamentos durante a gestação: <b>(0)</b> não <b>(1)</b> sim Quantos? _____			
Nome: _____	Nome: _____	Nome: _____	Nome: _____
Dosagem: _____	Dosagem: _____	Dosagem: _____	Dosagem: _____
Tempo de uso: _____	Tempo de uso: _____	Tempo de uso: _____	Tempo de uso: _____
Uso de suplementos nutricionais na gestação: <b>(0)</b> não <b>(1)</b> sim Quantos? _____			
Nome: _____	Nome: _____	Nome: _____	Nome: _____
Dosagem: _____	Dosagem: _____	Dosagem: _____	Dosagem: _____
Tempo de uso: _____	Tempo de uso: _____	Tempo de uso: _____	Tempo de uso: _____

<b>DADOS SOBRE DIABETES</b>
Possui diabetes? ( ) Sim ( ) Não
Se sim, qual tipo? Tipo I ( ) Tipo II ( ) Gestacional ( )
Medicamentos utilizados:

<b>CONSUMO ALIMENTAR (ÚLTIMO MÊS):</b>
Quantas pessoas utilizam o sal, açúcar e óleo consumidos no mês? _____ pessoas.
Quantos quilos de sal foram utilizados no último mês na sua casa? _____ ( ) Não sabe.
Quantos quilos de açúcar foram utilizados no último mês na sua casa? _____ ( ) Não sabe.

	<b>a) Frutas</b>	<b>b) Verduras</b>	<b>c) Legumes</b>
Com que frequência você comeu:	____ Número de vezes (1)Diário (2)Semanal (3)Mensal (4)Raro (5)Nunca	____ Número de vezes (1)Diário (2)Semanal (3)Mensal (4)Raro (5)Nunca	____ Número de vezes (1)Diário (2)Semanal (3)Mensal (4)Raro (5)Nunca
Disponível por:	____ dias/semana	____ dias/semana	____ dias/semana

Leite Tipo: ( )Integral ( )Desnatado ( )Semi desnatado ( )Zero Lactose	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca Quantos copos de leite você toma por dia? _____ mL (copo duplo: 250 mL – copo americano: 150 mL)
Derivados (queijo, iogurte, etc.) Tipo: (1)Integral (2)Desnatado	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Carnes em geral	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Frango	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Peixe	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Embutidos (salsicha, salame, etc.)	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Biscoitos salgados e doces	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Biscoitos recheados	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Sorvete (exceto picolé)	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Frituras	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Salgados (empada, pastel, etc.)	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Salgadinhos tipo “chips”	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Sanduíches (hambúrguer, etc.)	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Molhos (maionese, salada, etc.)	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Banha de porco	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Óleo vegetal (soja/oliva)	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Suco artificial e/ou refrigerantes	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca
Temperos industrializados	( )Número vezes (1)Dia (2)Semana (3)Mês (4)Raro (5)Nunca

1 **Anexo 4 - Manuscript to be submitted to Immunology Letters Journal**

2

3 **Maternal nutritional status and food intake interfere with the bioactive compounds of 4**  
4 **human colostrum**

5 **Júnea Regina Pires Drews<sup>1</sup>, Ana Carolina de Sena Avellar<sup>2</sup>, Mariana Naves Silva de**  
6 **Oliveira<sup>3</sup>, Elaine Speziali<sup>4</sup>, Ana Maria Caetano de Faria<sup>5</sup> e Tatiani Uceli Maioli <sup>1\*</sup>**

7

8 1- Departamento de Nutrição, Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde,  
9 Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

10 2 – Mestre em Nutrição Clínica e Experimental (2021) pela UFMG.

11 3 - Mestre em Nutrição e Saúde (2019) pela UFMG, na linha de pesquisa de Bioquímica e  
12 Imunologia

13 4 - Instituto de Pesquisa Rene Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Minas Gerais, Brasil.

14 5 - Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

15

16 \*Autor Correspondente:

17 Tatiani Uceli Maioli

18 Email: tatianimaioli@gmail.com

19 Telefone: 31 34099858/ 31 34092630

20

21

22

23

## **RESUMO**

24 **Introdução:** O leite humano é considerado a fonte ideal de nutrição para o recém-nascido. Nos  
25 sete primeiros dias de vida, esse recém-nascido recebe o colostro que contém as maiores



26 porções de compostos imunes essenciais para a maturação do trato gastrointestinal e sistema  
27 imunológico infantil. Porém, alguns fatores, como obesidade materna e consumo de alimentos  
28 ultraprocessados, podem vir a alterar a concentração desses compostos imunes do colostro.  
29 Diante desse contexto, torna-se relevante avaliar alterações nas concentrações desses  
30 compostos imunes presentes no colostro de acordo com o estado nutricional materno e na  
31 presença de consumo de alimentos ultraprocessados, uma vez que essas mudanças podem  
32 impactar no desenvolvimento do sistema imune do recém-nascido. **Objetivo:** O presente  
33 trabalho tem por objetivo verificar se o consumo materno de alimentos ultraprocessados, e se o  
34 estado nutricional materno interferem na composição imune do colostro. **Métodos:** Estudo  
35 transversal retrospectivo, realizado com três grupos de mulheres internadas no pós-parto  
36 imediato em Maternidade referência em Belo Horizonte. Os grupos foram divididos de acordo  
37 com o estado nutricional pré-gravídico: eutrofia, sobrepeso e obesidade. Foram reunidos dados  
38 socioeconômicos, de saúde e antropométricos da caderneta da gestante e avaliação no pós-  
39 parto. Ainda, no pós-parto, foram coletadas dessas mulheres cerca de 2 mL de colostro para  
40 análise das concentrações de citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas através de  
41 imunoenensaio multiplex. **Resultados:** Participaram do estudo 32 mulheres, sendo que 31,25%  
42 dessas mulheres apresentaram ganho de peso insuficiente, 37,5% tiveram ganho de peso  
43 adequado e 31,25% ganho de peso excessivo durante a gestação. A média e desvio padrão da  
44 idade das mulheres da amostra foi de 27,84 ±6,25 respectivamente. O grupo de mulheres com  
45 obesidade é o que consome menos alimentos *in natura* e mais ultraprocessados. Mulheres com  
46 alto consumo de ultraprocessados possuem menores concentrações de VEGF e FGF-basic,  
47 porém maior concentração de IL-10. As mulheres com maior consumo de alimentos *in natura*  
48 possuem maior concentração de IL-7. Em um estudo geral, observou-se que mulheres com  
49 maior consumo de ultraprocessados apresentam maior frequência de produção de citocinas  
50 inflamatórias e menor frequência das citocinas anti-inflamatórias e Th2. **Conclusão:** Nessa

51 perspectiva, os dados obtidos no trabalho confirmam a idéia de que um alto consumo de  
52 alimentos ultraprocessados ocasiona mudanças nas concentrações de citocinas, de fatores de  
53 crescimento e de quimiocinas presentes no colostro humano.

54

55 **Palavras-chave:** Gestantes, obesidade, colostro, ultraprocessados e compostos imunes.

56

57

### ABSTRACT

58 **Introduction:** Human milk is considered the ideal source of nutrition for the newborn. In the  
59 first seven days of life, this newborn receives the colostrum that contains the largest portions of  
60 immune compounds essential for the maturation of the gastrointestinal tract and infant immune  
61 system. However, some factors, such as maternal obesity and consumption of ultra-processed  
62 foods, may change the concentration of these immune compounds in colostrum. In this context,  
63 it becomes relevant to evaluate changes in the concentrations of these immune compounds  
64 present in colostrum according to maternal nutritional status and in the presence of consumption  
65 of ultra-processed foods, since these changes can impact the development of the newborn's  
66 immune system. **Objective:** This study aims to verify whether maternal consumption of ultra-  
67 processed foods and whether maternal nutritional status interfere with the immune composition  
68 of colostrum. **Methods:** Retrospective cross-sectional study, carried out with three groups of  
69 women hospitalized in the immediate postpartum period in a reference maternity hospital in  
70 Belo Horizonte. The groups were divided according to pre-pregnancy nutritional status:  
71 eutrophic, overweight and obese. Socioeconomic, health and anthropometric data from the  
72 pregnant woman's book and postpartum evaluation were gathered. Also, in the postpartum  
73 period, about 2 mL of colostrum were collected from these women for analysis of the  
74 concentrations of cytokines, growth factors and chemokines through multiplex immunoassay.  
75 **Results:** 32 women participated in the study, 31.25% of these women had insufficient weight

76 gain, 37.5% had adequate weight gain and 31.25% had excessive weight gain during pregnancy.  
77 The mean and standard deviation of the age of the women in the sample was  $27.84 \pm 6.25$   
78 respectively. The group of obese women is the one that consumes less in natura and more ultra-  
79 processed foods. Women with high consumption of ultra-processed foods have lower  
80 concentrations of VEGF and FGF-basic, but higher concentrations of IL-10. Women with  
81 higher consumption of fresh foods have higher concentrations of IL-7. In a general study, it was  
82 observed that women with higher consumption of ultra-processed products have a higher  
83 frequency of production of inflammatory cytokines and a lower frequency of anti-inflammatory  
84 cytokines and Th2. **Conclusion:** In this perspective, the data obtained in this work confirm the  
85 idea that a high consumption of ultra-processed foods causes changes in the concentrations of  
86 cytokines, growth factors and chemokines present in human colostrum.

87

88 **Keywords:** Pregnant women, obesity, colostrum, ultra-processed foods and immune  
89 compounds.

## 90 INTRODUCTION

91 As soon as a baby is born, it is exposed to the external environment inhabited by a range  
92 of antigens such as viruses, bacteria, fungi and environmental antigens from which it was  
93 isolated and protected in the placenta (AALTONEN *et al.*, 2011; ATYEO; ALTER , 2021).  
94 Human milk (HM) represents the continuity of nutrition offered in the mother's womb, in  
95 addition to a variety of bioactive compounds that contribute to the maturation of the still  
96 immature gastrointestinal tract and immune system, and also influence child growth and  
97 development (JAGIELLO; CHERTOK, 2015; MARTIN *et al.*, 2005; VICTORIA *et al.*, 2016).  
98 Cytokines, mainly IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) and TNF- $\alpha$  directly  
99 participate in the development of secondary immune organs (NOLAN; PARKS; GOOD ,  
100 2019).

101           In the first six months of the baby's life, breastfeeding should be the only and exclusive  
102 source of nutrients (WHO, 2001). No other food or even infant formula is able to offer the infant  
103 all the components present in LH. Furthermore, it is through colostrum that newborns receive  
104 the largest amounts of components of the immune system and molecules that help in its  
105 development (HURLEY *et al.*, 2011; DEMERS-MATHIEU *et al.*, 2018).

106           In addition, babies receiving LH, in addition to benefiting from nutrients that modulate  
107 the intestinal microbiota, have bifidobacteria as the dominant microbiota, whereas those  
108 receiving infant formula do not (WOPEREIS *et al.*, 2014; XIMENEZ; TORRES , 2017).

109           If the pregnant woman carrying this fetus is obese, she may have compromised glycemic  
110 control and blood pressure during pregnancy, which may trigger complications and even  
111 diseases such as Hypertensive Disease Specific to Pregnancy - (HDP) and/or Gestational  
112 Diabetes Mellitus (GDM) (WANG *et al.*, 2022). Obesity has the ability to cause dysregulation  
113 of maternal immune tolerance or compromise the proper immune regulation of the placenta that  
114 can result in a series of obstetric complications that can range from early pregnancy loss to  
115 preeclampsia, and even growth restriction. intrauterine (TONG; ABRAHAMS, 2020).

116           Obesity is also related to the high consumption of unhealthy foods, ultra-processed foods  
117 that have a higher content of sugar, sodium and saturated fat compared to fresh and minimally  
118 processed foods. Maternal consumption of ultra-processed foods during the period of child  
119 development was associated with an increased risk of overweight or obesity in offspring,  
120 regardless of maternal and offspring lifestyle risk factors. This risk is independent of children's  
121 consumption of ultra-processed foods and physical activity (WANG *et al.*, 2022).

122           More importantly, the consumption of ultra-processed foods has also been associated  
123 with changing the nutritional composition of LH, which is essential to meet the specific needs  
124 of the infant. The consumption of ultra-processed foods can impact, for example, on vitamin E  
125 biomarkers during lactation, which may promote a reduction in the supply of vitamin E for both

126 women and for the LH source of nutrients for the newborn (AMORIM *et al.*, 2022). This high  
127 consumption of ultra-processed foods, also related to obesity, can alter immunological  
128 compounds in the colostrum of obese women, such as, for example, increasing TNF- $\alpha$  and IL-  
129 6 concentrations (FUJIMORI *et al.*, 2017).

130 Thus, due to the importance of nutritional care in the context of maternal and childcare,  
131 it is necessary to observe whether there are changes in immune compounds in colostrum as a  
132 result of maternal consumption of ultra-processed foods and maternal nutritional status, since  
133 these immune compounds are essential for the proper development of the newborn's immune  
134 system.

## 135 **METHODS**

136 The study has a retrospective cross-sectional character and was developed from data  
137 collection at the public Maternity Hospital Risoleta Tolentino Neves located in Belo Horizonte,  
138 Minas Gerais. The project was approved by the ethics committee of Hospital Risoleta Tolentino  
139 Neves.

140 The present work was explained to the women and the participation of these 32 women  
141 was voluntary, and they could withdraw from the project at any time. These women received  
142 and signed the informed consent form in two copies.

143 The sample consisted of 32 women divided into three groups 1) Eutrophic pre-  
144 pregnancy BMI women (n=17); 2) Overweight pre-pregnancy BMI women (n=7); 3) Obese  
145 pre-pregnancy BMI women (n=8) according to information recorded in the medical records. In  
146 addition to colostrum collection, these puerperal women also completed a structured  
147 questionnaire containing sociodemographic and anthropometric data on pre- and post-  
148 gestational status and the presence of any intercurrent during pregnancy and food consumption  
149 questionnaire.

150           The variables observed in the study were: pre-gestational and immediate postpartum  
151 nutritional status, through height, weight and subsequent BMI calculation, weight gain during  
152 pregnancy and concentration of cytokines, growth factors and chemokines in colostrum . The  
153 sample exclusion criteria were puerperal women under 18 years of age, women with infectious  
154 diseases during pregnancy, use of antibiotics during pregnancy, gestational age at delivery of  
155 less than 36 weeks, twin pregnancies and also those who were unable to donate at least 2mL of  
156 colostrum.

157           After completing the questionnaire, samples of colostrum were extracted from one of  
158 the breasts of these women and these samples had a minimum volume of 2mL that were stored  
159 in 15ml Falcon-type conical tubes with identification of the participant number following the  
160 questionnaire number, date of collection and then the samples were stored under refrigeration  
161 in a thermal box.

162           ***Step 1: Centrifugation and storage of the supernatant***

163           Immediately after collection, the samples were sent to the Immunobiology laboratory at  
164 the Federal University of Minas Gerais (UFMG), where they were processed. The initial  
165 processing step consists of centrifugation at a speed of 500g for 10 minutes in a centrifuge with  
166 refrigeration at 4°C. After this procedure, the samples remained in a three-phase division, the  
167 upper content with a cream appearance was discarded, the supernatant was removed, aliquoted  
168 in a 1.5mL conical tube and stored in a freezer at -80°C for the analysis of the next steps and in  
169 the third phase remained the cell content which was performed to quantify the total number of  
170 cells for further studies.

171           ***Step 2: Measurement of cytokine and chemokine concentration – Luminex***

172           Luminex immunoassay technology enables the synchronous quantification of up to 142  
173 proteins present in serum, plasma, tissue culture supernatant, cell lysate or breast milk, which  
174 is the case of this study. The kit from BioRadLaboratories (Bio-Plex® Pro Human Cytokine

175 Standard) was used to detect and quantify cytokines, growth factors and chemokines present in  
176 colostrum. In sequence, the fluorescence reading was performed in the Luminex equipment  
177 (BioPlex 200, Bio-Rad).

178 Thirty-two colostrum samples were thawed in a water bath at 37°C and then  
179 homogenized in a vortex for 5 seconds. It was necessary to filter the samples due to the presence  
180 of particles, debris, in the sample after thawing to prevent these particles from influencing the  
181 detection and quantification of cytokines, growth factors and chemokines in the fluid. After  
182 that, these samples were again homogenized in vortex for 5 seconds and centrifuged at  
183 14,000xg, for 5 minutes at room temperature. 50µL of these samples were added to the Luminex  
184 assay plate containing 50µL of the pool of beads, washed twice with 100µL of washing buffer  
185 and incubated overnight at 4°C with shaking. On the following day, 25µL of detection antibody  
186 were added to each well and the samples were incubated for 30 minutes under agitation, at room  
187 temperature and protected from light. Samples were washed with 100µL of wash buffer. In  
188 sequence, 50µL of the conjugate (Streptavidin) were added to each of the wells and the samples  
189 were again incubated for 30 minutes while stirring at room temperature and protected from  
190 light. They were once again washed with 100µL of wash buffer, resuspended with 125µL of  
191 assay buffer and homogenized for 10 minutes. Finally, the samples were allocated in the Bio-  
192 Plex 200 equipment (Bio-Rad) using the LuminexXPONENT software version 3.1.

193 Then, the data were evaluated using the Bioplex™ software (Bio-Rad). The panel of  
194 cytokines, growth factors and chemokines detected by the kit consisted of: CCL-11, IL-1ra, IL-  
195 1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, CXCL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, CXCL-10,  
196 CCL-2, CCL-3, CCL-4, CCL-5, TNF- α, IFN-γ. The concentrations of cytokines, growth  
197 factors and chemokines were calculated according to the standard curve for each one  
198 individually. Those samples that read below the detection level the value 0 was used in the

199 analysis and the detection level of cytokines, growth factors and chemokines varied by  
200 compound.

### 201 **Statistical analysis**

202 The data from the applied questionnaire were tabulated with the help of the Microsoft  
203 Excel Professional Plus program version 2016 and after univariate and multivariate descriptive  
204 analyzes were performed with the help of the GraphPad Prism (PRISMA) program version  
205 8.0.1 and also the Statistical Package for the Social Sciences program (SPSS) version 14 and  
206 Excel Professional Plus version 2016. With the aid of PRISMA, the Kolmogorov-Smirnov test  
207 was performed in order to assess the normality or otherwise of the variables and Spearman  
208 correlation tests, Excel was used to assess the central tendency (means and medians) and  
209 dispersion (standard deviation, minimum and maximum values). Using SPSS, Chi-square tests  
210 were applied to estimate the association between two qualitative variables, then the Bonferroni  
211 correction was applied, with the aim of identifying statistical significance in some variables.

212 One Way ANOVA test was applied to identify whether the average weight gain during  
213 pregnancy, of the different nutritional statuses, showed statistically significant differences. The  
214 relative frequency to assess weight gain by each nutritional status group was also applied. Those  
215 that presented  $p < 0.05$  for all tests performed were classified as statistically significant results.

216 Spearman regression was performed for consumption of ultra-processed foods and  
217 cytokine concentration in colostrum, and for BMI value and cytokine concentration in  
218 colostrum. Having the statistically significant results those that presented  $p < 0.05$ .

### 219 **Radar charts**

220 Radar graphs were constructed in order to identify the frequency of samples classified as low  
221 ( $<$  global median) and high ( $\geq$  global median) for levels of cytokines, chemokines and growth  
222 factors. The cut-off point considered for this classification was the global median of each  
223 component. This analysis brings the overall balance between cytokines, chemokines and growth



224 factors. Each axis of the graph represents the percentage of women who have production of  
225 cytokines, chemokines and growth factors in maternal colostrum above the overall median of  
226 the study population. By connecting the values of each axis, a central polygonal area is formed  
227 that portrays the global balance, as a reference there is the central circle that represents 50% of  
228 the frequency of these components. A larger or smaller central polygonal area represents a  
229 greater or lesser contribution of the components (SILVEIRA-NUNES *et al.*, 2017).

## 230 **RESULTS**

231 The study population consisted of 32 women who expressed interest in participating in  
232 the project and met the inclusion criteria, set out in Table 1.

233 For characterization purposes, these women were divided into 3 groups according to  
234 their pre-gestational nutritional diagnosis, one group of eutrophic women (N=17; 53.13%),  
235 another group of overweight women (N=7; 21.8%) and a third group composed of obese women  
236 (N=8; 25.07%). However, at the end of pregnancy, the women were divided into 4 groups: 1  
237 low-weight woman, 9 eutrophic women, 9 overweight women and 13 obese women.

238 The age range of the sample ranged from 18 to 44 years old, with the mean and standard  
239 deviation of this variable being calculated for the eutrophic, overweight and obese groups,  
240 respectively ( $24.88 \pm 5.28$ ), ( $32.43 \pm 4.79$ ) and ( $30.12 \pm 6.87$ ).

241 Furthermore, we evaluated per capita income as described in the methodology, and  
242 observed that income below 1 minimum wage corresponded to 71.87% of the sample (N=23).  
243 However, part of the participants did not know how to quantify the monthly family income  
244 (N=9; 28.13%).

245 In parallel to information on income, there was an indication of the participants'  
246 education, which was categorized as literate, elementary school (incomplete or complete),  
247 secondary education (incomplete or complete) and higher education (incomplete or complete).  
248 Thus, only one participant declared herself to be literate (N=1; 3.13%), for elementary school

249 there was a statement from 6 women (18.75%), the highest percentage corresponded to women  
250 who declared having secondary education (N =18; 56.25%), and 21.87% of them indicated  
251 schooling as higher education (N=7). Another categorized variable was the marital status of the  
252 participants, classified as married/stable union, single/divorced or widowed. Of these, 40.63%  
253 declared to be single/divorced (N=13), while 53.12% declared to be married/stable union  
254 (N=17), and only 3.12% declared to be widowed (N=1).

255         Among the variables with an impact on quality of life, the participants were asked about  
256 the practice of physical activity during pregnancy. At this point, we observed that 59.37% of  
257 the participants did not practice physical activity (N=19) while 40.62% of the volunteers  
258 declared this practice (N=13). Among the volunteers who practiced some physical activity  
259 during the gestational period, less than half of the eutrophic women were active 41.18% (N=7)  
260 of the overweight group only 28.57% (N=2), on the other hand half of the obese (N=4), and  
261 50% remained active.

262         It was also observed that 50% of the sample used some medicine and supplement during  
263 the gestational period, prescribed or not for that period (N=16).

264 Since prenatal care is an important follow-up during pregnancy, we observed that 64.70% of  
265 the volunteers in the eutrophic group (N=11), 100% of the participants in the overweight group  
266 (N=7), and 75% of the women in the obesity group (N=6), had 6 or more consultations during  
267 the gestational period. Gestational weight gain should be indicated according to the pre-  
268 gestational nutritional status. In this case, 31.25% had insufficient weight gain (N=10), 37.5%  
269 had adequate weight gain (N=12) and 31.25% gained excessive weight during pregnancy  
270 (N=10).

271

272 **Table 1:** Clinical and socio-demographic characteristics of the population (n=32).

Variables	Total (n= 32)	Eutrophy (n= 17)	Overweight (n= 7)	Obesity (n= 8)	p Value*
<b>Maternal age **</b>	(27,84 ±6,25)	(24,88 ±5,28)	(32,43 ±4,79)	(30,12±6,87)	0,0104
<b>Per capita income</b>					
Less than 1 salary	23 (71,87%)	13 (76,47%)	5 (71,42%)	5 (62,5%)	0,769
They didn't know how to inform	9 (28,13%)	4 (23,52%)	2 (28,57%)	3 (37,5%)	
<b>Education</b>					
Elementary	6 (18,75%)	2 (11,76%)	3 (42,86%)	1 (12,5%)	0,491
High school	18 (56,25%)	11 (64,70%)	2 (28,57%)	5 (62,5%)	
Higher	7 (21,87%)	3 (17,64%)	2 (28,57%)	2 (25%)	
<b>Marital status</b>					
Married/Stable Union	17 (53,12%)	4 (23,53%)	4 (57,14%)	3 (37,5%)	0,109
Single/Divorced	13 (40,63%)	13 (76,47)	2 (28,57%)	5 (62,5%)	
Widow	1 (3,12%)	0	1 (14,29%)	0	
<b>Physical activity during pregnancy</b>					
No	19 (59,37%)	10 (58,82%)	5 (71,42%)	4 (50%)	0,699
Yes	13 (40,62%)	7 (41,18%)	2 (28,57%)	4 (50%)	
<b>Medication use during pregnancy</b>					
No	16 (50%)	8 (47,06%)	3 (42,86%)	5 (62,5%)	0,704
Yes	16 (50%)	9 (52,94%)	4 (57,14%)	3 (37,5%)	
<b>Supplementation during pregnancy</b>					
No	16 (50%)	8 (47,06%)	4 (57,14%)	4 (50%)	0,904
Yes	16 (50%)	9 (52,94%)	3 (42,86%)	4 (50%)	
<b>Pre-pregnancy nutritional status</b>	32	17	7	8	0,001
<b>Gestational weight gain</b>					
Insufficient	10 (31,25%)	8 (47,06%)	1 (14,29%)	1 (12,5%)	0,017
Adequate	12 (37,5%)	7 (41,18%)	4 (57,14%)	1 (12,5%)	
Excessive	10 (31,25%)	2 (11,76%)	2 (28,57%)	6 (75%)	
<b>Number of prenatal appointments</b>					
< 6 appointments	8 (25%)	6 (52,94%)	0	2 (25%)	0,008
≥ 6 appointments	24 (75%)	11 (64,70%)	7 (100%)	6 (75%)	
<b>Type of childbed</b>					
Normal	21 (65,63%)	12 (70,59%)	5 (71,42%)	4 (50%)	0,561
Cesarean section	11 (34,37%)	5 (29,41%)	2 (28,57%)	4 (50%)	
<b>Gestational age at delivery ***</b>	39 (36-41)	39 (36-41)	39 (36,41)	38 (37,40)	0,227
<b>Newborn Birth Weight **</b>	(3,15 ±0,43)	(3,15±0,42)	(3,15±0,56)	(3,19±0,44)	0,406

273

274

275

276

277

278

279

280

When we obtained information related to the type of delivery, we observed that, for the most part, the participants declared the birth of their children by normal delivery. This majority was also observed in the three groups of the present study, with 70.59% in the eutrophic group

281 (N=12), 71.42% in the group of overweight participants (N=5) and 50% of the volunteers in  
282 the obesity group (N=4).

283 When evaluating the gestational age at the delivery outcome, we noticed that the women  
284 who presented a nutritional status of eutrophy and overweight had the same median of 39 and  
285 variation between 36-41 weeks. While those in the obesity group were associated with a lower  
286 median of 38 weeks, with a maximum gestational age of 40 weeks. Even so, regardless of  
287 gestational age, there was no variation in the birth weight of neonates between groups.

### 288 Nutritional Status and Chronic Noncommunicable Diseases

289 At the end of the pregnancy, 40.63% (n = 13) of the women were obese. Of this final  
290 group of women with obesity, 61.54% (n = 8) developed some non-communicable chronic  
291 disease. Of the initial group of women who started the pregnancy obese, 100% remained in the  
292 obesity classification and all these 8 pregnant women who started the pregnancy obese  
293 developed one or two chronic diseases, in addition to obesity itself (Table 2).

294 **Table 2:** Relationship of Pre-Gestational Nutritional Status with Comorbidities and BMI (n=32).

Variables	Total (n= 32 )	Low weight	Eutrophy	Overweight	Obesity	p Value*
<b>Nutritional status in pregnancy outcome</b>	<b>32 (100%)</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>0,001</b>
<b>Presença de Doença</b>						
Does not have (usual risk)	4	0	4	0	0	
GDM	5 (15,62%)	0	1	2	2	0,001
HDP	6 (18,75%)	0	2	2	2	
GDM + HDP	7 (21,87)	0	0	3	4	
<b>Pre-pregnancy Nutritional Status</b>	<b>(n=32)</b>	<b>(n=0)</b>	<b>(n=17)</b>	<b>(n=7)</b>	<b>(n=8)</b>	
<b>Weight gain</b>						
Insufficient	10 (31,25%)	0	8 (47,06%)	1 (14,29%)	1 (12,5%)	
Adequate	12 (37,5%)	0	7 (41,18%)	4 (57,14%)	1 (12,5%)	0,017
Excessive	10 (31,25%)	0	2 (11,76%)	2 (28,57%)	6 (75%)	

295 \* p value Chi-square tests with Bonferroni correction (p<0.05)

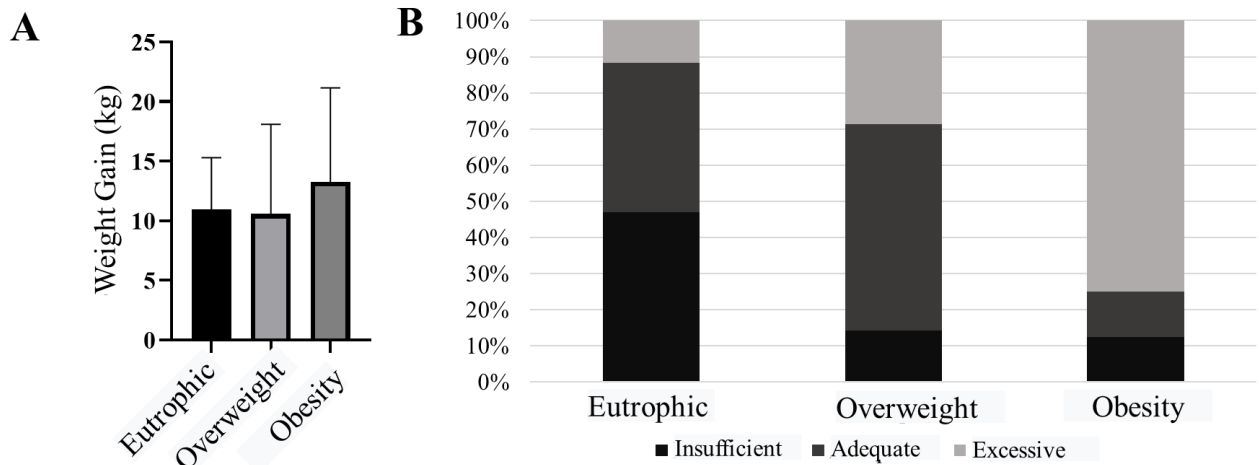
296

297

298

299 Regarding gestational weight gain, (Figure 1) the group of eutrophic pregnant women  
300 presented low weight gain or adequate weight gain for the most part. In the group of overweight  
301 women, the distribution was between adequate weight gain and excessive weight gain. The  
group of obese pregnant women represented the highest percentage of excessive weight gain.

302



303

304

**Figure 1:** (A) Comparison between the amount of weight gain in women (kg) during pregnancy by each nutritional status using the ANOVA One Way test. (B) Comparison between the amount of weight gain in women by means of relative frequency for each nutritional status.

305

306

307

308

### Food consumption according to the nutritional status of women

309

According to Table 3, 75% of obese women consume in natura or minimally processed

310

foods below the recommended average (frequency less than 6 times a day) and most of this

311

group (62.5%) consume ultra-processed foods above the Brazilian average (more than 2 times

312

a day). Although in the sample of the present study there is no statistical difference, obese

313

women consume less in natura and more ultra-processed foods in relation to the other two

314

groups.

315

**Table 3:** Food consumption in portions of fresh/minimally processed foods and ultra-processed foods.

Variables	Total (n= 32 )	Eutrophy (n= 17)	Overweight (n= 7 )	Obesity (n= 8 )	Value p
<b>Consumption of In Natura/Minimally Processed</b>					
Below the recommended frequency < 6	20 (62,5%)	10 (58,82%)	4 (57,14%)	6 (75%)	0,699
Above the recommended frequency > 6	12 (37,5%)	7 ( 41,18%)	3 (42,86%)	2 (25%)	
<b>Median</b>		<b>5,44 (1,44;10,86)</b>	<b>4,44 (1,31;7,87)</b>	<b>5,29 (3,73;10,58)</b>	
<b>Average</b>		<b>5,92 (±2,86)</b>	<b>4,84 (±2,36)</b>	<b>6 (±2,43)</b>	
<b>Consumption of ultra-processed products</b>					
Below the Brazilian average < 2	19 (59,37%)	10 (58,82%)	6 (85,71%)	3 (37,5%)	0,038
Above the Brazilian average > 2	13 (40,62%)	7 ( 41,18%)	1 (14,29%)	5 (62,5%)	
<b>Median</b>		<b>1,72 (0,38;8,75)</b>	<b>0,43 (0,14;2,68)</b>	<b>2,59 (0,23;10,32)</b>	
<b>Average</b>		<b>2,28 (±2,86)</b>	<b>0,79 (±0,89)</b>	<b>2,97 (±3,22)</b>	

316

317

\* p value Chi-square tests with Bonferroni correction (p<0.05) \*\* values expressed as mean and standard deviation

318

\*\*\* values expressed as median (minimum and maximum values).

319

320

321 **Concentration of cytokines, chemokines and growth factors present in colostrum**

322 The values of cytokine and chemokine concentrations found in maternal colostrum are  
323 described in Table 4.

324 In the present work, 27 cytokines and chemokines grouped into Th2 and anti-  
325 inflammatory, Th1 and growth factors were evaluated.

326  
327

**Table 4:** Cytokine and chemokine range of values stratified by nutritional status.

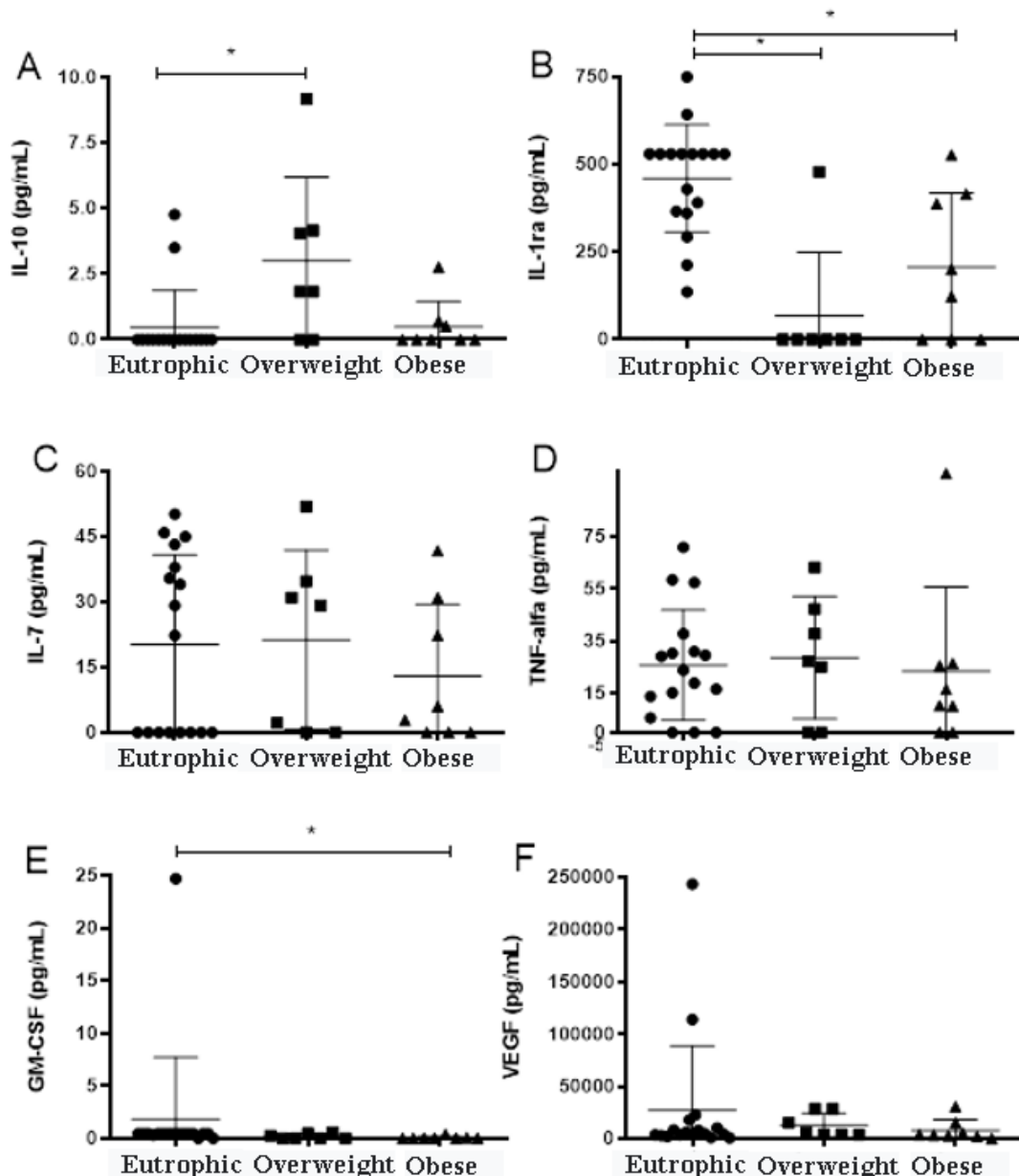
Cytokines	EUTROPHICS	OVERWEIGHT	OBESITY	p Value*
	Median (Min; Max) (pg/mL)	Median (Min; Max) (pg/mL)	Median (Min; Max) (pg/mL)	
<b>Anti-inflammatory / Th2</b>				
IL-4	0,26 (0;0,59)	0,34 (0,11;2,26)	0,19 (0;1,28)	0,3046
IL-5	19,45 (10,42;30,32)	18,13 (9,16;30,32)	13,97 (3,23;24,87)	0,2659
IL-9	0 (0;2918,97)	0 (0;2366,75)	0 (0;1613,86)	0,843
IL-10	0 (0;4,77)	1,84 (0;9,18)	0 (0;2,76)	0,016
IL-13	0 (0;0,14)	0 (0;0,51)	0 (0;0,62)	0,1099
IL-1 ra	529,73 (135,98;749,18)	0 (0;478,28)	161,53 (0;526,76)	0,0003
<b>Growth factor</b>				
IL-2	0,93 (0;8,92)	3,23 (0;15,22)	0 (0;9,55)	0,1891
IL-7	22,31 (0;50,22)	29,23 (0;51,99)	4,43 (0;41,76)	0,7905
GM-CSF	0,46 (0;24,71)	0,01 (0;0,6)	0 (0;0,39)	0,0014
G-CSF	138,34 (35,55;203,02)	150,22 (105,43;1014,3)	91,47 (59,08;826,61)	0,2851
PDGF-bb	18,87 (11,1;77,41)	25,66 (15,3;61,22)	20,5 (13,31;108,26)	0,5231
VEGF	5251,53 (992,18;243728,5)	5895,5 (3791,24;28715,91)	3615,89 (0;30799,65)	0,3761
FGF basic	4,37 (0;12,52)	5,99 (0;40)	2,32 (0;26)	0,3583
<b>Inflammatory</b>				
IL-1β	0,74 (0,01;87,58)	0,85 (0,6;19,88)	0,35 (0;3,68)	0,1615
TNF-α	23,9 (0;70,98)	27,28 (0;63,28)	13,4 (0;99,23)	0,5835
IFN-γ	6,12 (0,1;11,06)	8,84 (1,94;82,29)	5,77 (0;35,87)	0,2083
IL-6	1,75 (0;18,5)	4,28 (1,6;16,67)	3,45 (0;64,89)	0,0859
IL-12	0 (0;0)	0 (0;0,96)	0 (0;0,79)	0,0807
IL-15	35,43 (0;97,45)	79,88 (0;215,46)	47,2 (0;158,43)	0,1432
IL-17	18,43 (15,2;26,94)	18,94 (6,26;29,85)	17,39 (4,34;21,84)	0,2389
<b>Chemokines</b>				
CXCL-8	0 (0;7191,78)	0 (0;1507,84)	31,17 (0;2682,68)	0,6664
CCL-2	0 (0;2609,69)	0 (0;775,78)	5,83 (0;304,73)	0,7976
CCL-3	41,83 (2,19;1504,38)	78,99 (11,61;3997,79)	15,19 (1,79;797,51)	0,2325
CCL-4	104,53 (0;306,76)	152,42 (54,8;2002,59)	97,57 (13,7;733,35)	0,1715
CCL-5	13,46 (0;249,54)	59,6 (0;108,81)	11,23 (0;173,24)	0,4964
CXCL-10	58,21 (0;3486,75)	702,08 (0;32992,8)	275,71 (0;57367,73)	0,4708
CCL-11	4,5 (0,39;149,8)	6,06 (0,2;109,11)	10,815 (0,39;71,76)	0,5487

328  
329  
330

\* p value Chi-square tests with Bonferroni correction (p<0.05)

331 With regard to the anti-inflammatory cytokine IL-10 (Figure 2A), overweight women  
332 had higher concentrations than eutrophic and obese women. The concentration of the  
333 interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) showed that eutrophic women had a higher  
334 concentration in colostrum when compared to overweight and obese women (Figure 2B).

335 For the evaluated inflammatory cytokines, no differences were identified between the  
 336 groups. However, it was observed that in all these cytokines (except IL-12), the overweight  
 337 group had the highest medians in relation to the other two groups. This fact was also observed  
 338 for the chemokines CCL-3, CCL-4, CXCL-10. The chemokines CXCL-8 and CCL-2 had higher  
 339 medians in the obese women's group.

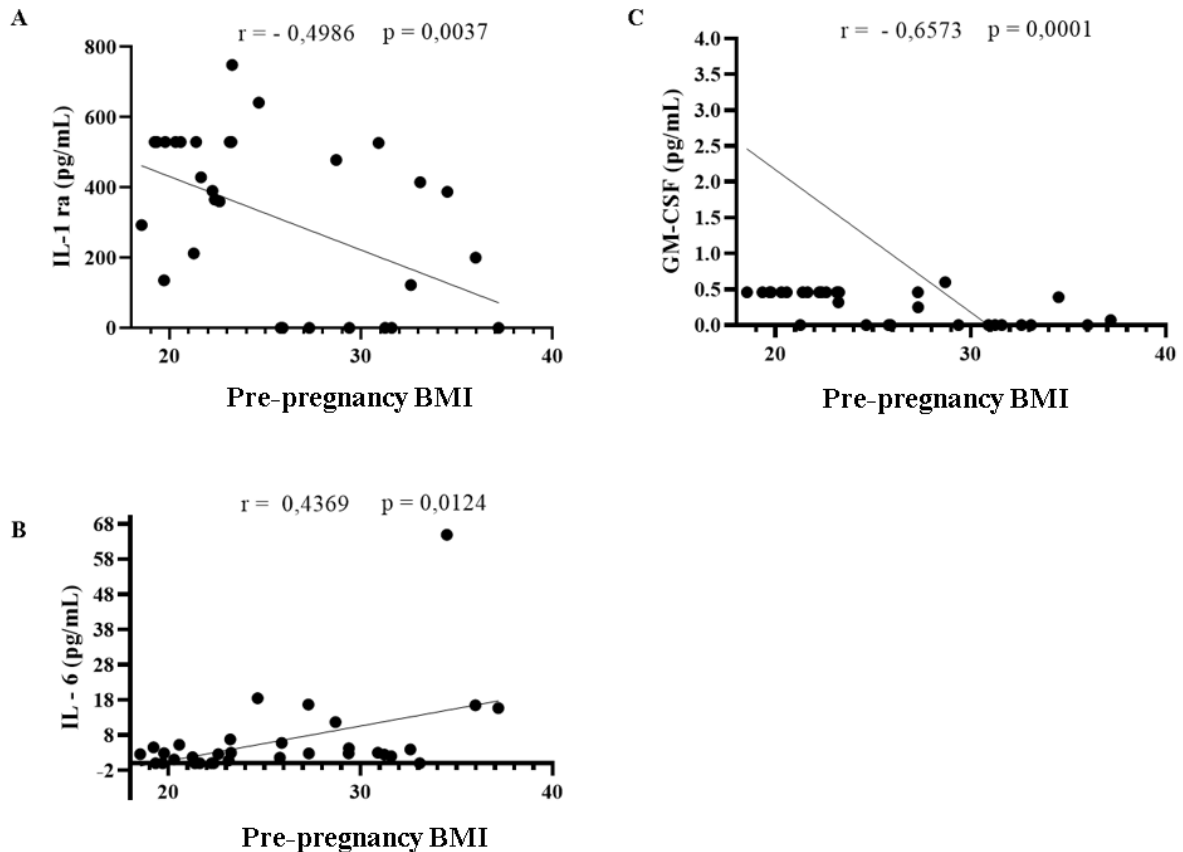


340 **Figure 2:** Comparison of levels (pg/mL) of cytokines in colostrum with respect to nutritional status. The  
 341 concentrations of IL-10 (A), IL-1ra (B), IL-7 (C), TNF-alfa (D), GM-CSF (E) and VEGF (F) in colostrum were  
 342 measured by Luminex assay, \*p<0.05.  
 343

344 A statistically significant difference was identified between the groups for the  
 345 concentration of GM-CSF, in which the eutrophic group presented greater colostrum secretion

346 when compared to the overweight obese group (Figure 2E), which is important for cell survival  
 347 and primitive hematopoietic differentiation.

348 However, other cytokines, such as IL-7 (Figure 2C), TNF-alpha (Figure 2D) and VEGF  
 349 (Figure 2F) did not show differences when segregated in relation to the nutritional status of  
 350 women.



351  
 352

353 **Figure 3:** Correlation between levels of anti-inflammatory cytokines and growth factor in colostrum and BMI.  
 354 Concentrations of IL-1ra (A), IL-6 (B), and GM-CSF (C) in colostrum were measured by Luminex. Each circle  
 355 represents a participant. \* $p < 0.05$ . The straight line represents the relationship between the variables, ascending  
 356 when it is direct and descending when the relationship is indirect.

357

358

359

When the correlation between BMI and the concentration of bioactive compounds in  
 360 colostrum was evaluated, an inverse and strong correlation was observed for the growth factor  
 361 GM-CSF ( $r = -0.6573$ ,  $p = 0.0001$ ) and an inverse and mean correlation for the anti-  
 362 inflammatory cytokine IL-1ra ( $r = -0.4986$ ,  $p = 0.0037$ ), that is, the higher the BMI, the lower  
 363 the concentrations of GM-CSF in colostrum. For the cytokine IL-6, there was a direct and



364 average correlation ( $r = 0.4369$ ,  $p = 0.0124$ ), that is, the higher the BMI, the higher the  
365 concentrations of IL-6 in maternal colostrum (Figure 3).

### 366 **Cytokine production in relation to food consumption**

367         Considering that there was no statistical difference between the food consumption of  
368 the three groups in this study, a general study was established to assess whether the consumption  
369 of processed foods could interfere with the concentration of cytokines in the colostrum of  
370 puerperal women. More than half of the sample ( $N=20$ , 62.5%) has insufficient consumption  
371 of fresh/minimally processed foods. It is observed that the consumption of ultraprocessed foods  
372 is above the Brazilian average, which is twice a day.

373         Table 5 shows that the concentration of IL-7 is higher in the colostrum of women who  
374 consume more products in natura. A low consumption of fresh foods (less than 6 times a day)  
375 results in a lower production of this cytokine, which is involved in the process of developing T  
376 and B lymphocytes and differentiating memory T cells, especially CD4+. With regard to IL-10  
377 (Table 5), there is a higher concentration in the colostrum of women with high consumption of  
378 ultra-processed products compared to those with consumption below the average of the  
379 Brazilian population.

380         The Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), which regulates angiogenesis, shows  
381 less contraction in women with high consumption of ultra-processed foods compared to those  
382 with average consumption in the Brazilian population (Table 5).

383

384

385

386

387

388

389 **Table 5:** Value range of cytokines and chemokines in pg/mL stratified by food consumption.

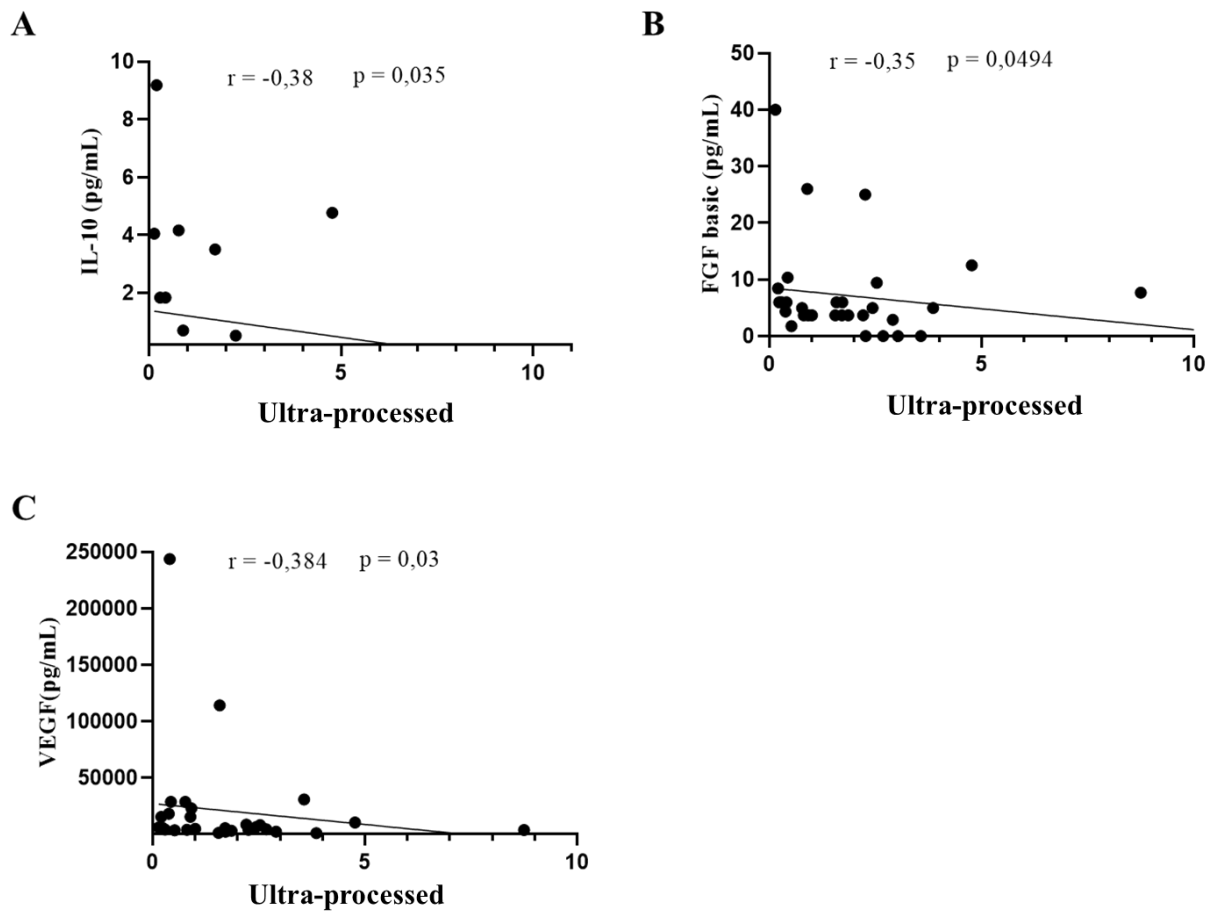
Cytokines	In Natura Products		p Value*	Ultra-processed products		p Value*
	Insufficient (n = 20)	Acceptable (n = 12)		Average consumption (n = 19)	High (n = 13)	
<b>Anti-inflammatory / Th2</b>						
IL-4	0,30 (0,10-0,59)	39,34 (18,88-49,16)	0,421	0,19 (0-0,47)	39,34 (18,88-49,16)	0,206
IL-5	16,05 (10,42-22,63)	44,85 (21,57-68,06)	0,293	18,58 (11,47-23,25)	44,85 (21,57-68,06)	0,819
IL-9	0 (0-1026,45)	36,40(17,65-40,18)	0,946	0 (0-9,96)	36,40 (17,65-40,18)	0,348
IL-10	0 (0-1,18)	24,63 (5,88-54,46)	0,887	0 (0-0)	24,63 (5,88-54,46)	0,045
IL-13	0 (0-0)	10,08 (2,94-25,89)	0,853	0 (0-0)	10,08 (2,94-25,89)	0,417
IL-1 ra	390,27 (168,26-504,00)	54,05 (25,89-223,72)	0,565	421,91 (212,63-529,73)	54,05 (25,89-223,72)	0,082
<b>Growth factor</b>						
IL-2	1,41 (0,93-3,27)	42,28 (19,35-59,24)	0,876	0,93 (0-3,79)	42,28 (19,35-59,24)	0,224
IL-7	0 (0-12,59)	45,22 (25,83-55,04)	0,033	16,05 (0-43,22)	45,22 (25,83-55,04)	0,529
GM-CSF	0,46 (0-0,46)	21,64 (0,21-62,60)	0,442	0,23 (0-0,46)	0,46 (0-0,46)	0,641
G-CSF	126,72 (72,84-199,10)	55,04 (45,22-95,56)	0,892	133,98 (105,43-209,41)	127,27 (80,82-175,17)	0,47
PDGF-bb	17,59 (15,23-33,87)	49,16 (30,43-59,82)	0,423	22,73 (17,15-38,77)	18,87 (17,15-29,61)	0,423
VEGF	5573,52 (3925,83-23276,42)	55,04 (45,22-2571,16)	0,533	10625,76 (4038,37-22743,96)	4041,92 (2279,04-7993,92)	0,037
FGF basic	4,67 (3,69-8,17)	59,24 (25,86-73,21)	0,454	5,48 (3,69-8,43)	3,69 (0-5,99)	0,144
<b>Inflammatory</b>						
IL-18	0,55 (0,24-2,27)	38,97 (12,87-69,33)	0,572	0,75 (0,41-1,97)	0,60 (0,18-2,84)	0,732
TNF- $\alpha$	14,60 (2,83-34,10)	42,28 (31,03-59,24)	0,445	26,88 (15,33-47,35)	17,81 (0-29,60)	0,194
IFN- $\gamma$	7,02 (0,34-11,11)	45,59 (24,10-60,71)	0,953	7,33 (2,12-11,16)	6,37 (0,46-8,69)	0,296
IL-6	2,79 (0-8,11)	46,22 (19,04-59,82)	0,814	3,59 (1,60-15,71)	2,59 (0,78-3,93)	0,201
IL-12	0 (0-0)	0 (0-0)	0,685	0 (0-0)	0 (0-0)	0,175
IL-15	64,73 (0-86,00)	51,54 (39,71-69,39)	0,874	74,21 (0-92,11)	53,07 (0-72,61)	0,537
IL-17	17,66 (15,20-20,41)	48,16 (27,71-65,12)	0,349	17,92 (15,77-21,37)	18,18 (16,86-20,42)	0,924
<b>Chemokines</b>						
CXCL-8	29,44 (0-863,98)	37,81 (14,29-48,53)	0,291	0 (0-138,17)	5,50 (0-452,67)	0,537
CCL-2	1,94 (0-74,15)	37,81 (14,29-48,53)	0,932	0 (0-116,17)	0 (0-122,84)	0,834
CCL-3	17,13 (6,59-63,84)	44,86 (40,08-59,24)	0,243	57,31 (13,33-172,14)	21,30 (9,02-140,35)	0,382
CCL-4	83,01 (32,20-219,72)	60,71 (45,59-95,07)	0,586	150,49 (54,80-338,93)	95,02 (39,19-162,47)	0,102
CCL-5	11,44 (2,54-41,30)	42,28 (27,48-59,24)	0,481	21,46 (3,59-72,81)	14,17 (2,16-59,60)	0,647
CXCL-10	730,96 (0-4514,70)	60,71 (45,59-191,25)	0,246	505,62 (0-1014,84)	275,72 (0-3033,96)	0,922
CCL-11	4,66 (1,88-17,46)	45,59 (23,35-53,57)	0,756	5,52 (1,82-15,36)	45,59 (23,35-53,57)	0,864

390  
391  
392  
393

\* p value Chi-square tests with Bonferroni correction ( $p < 0.05$ ). Other values expressed in median (p25 and p75 values).

394  
395  
396

In the case of the FGF-basic growth factor (Figure 4A), IL-10 (Figure 4B) and VEGF (Figure 4C) there was an inverse and average correlation between the amount of daily consumption of ultra-processed foods and the concentration of these biomarkers.



397  
398

399 **Figure 4:** Correlation between levels of anti-inflammatory cytokines and growth factor and consumption of ultra-processed colostrum. The concentrations of FGF basic (A), IL-10 (B), and VEGF (C) in colostrum were measured by Luminex. Each circle represents a participant. \* $p < 0.05$ .

402

403

404

405

406

407

408

409

410

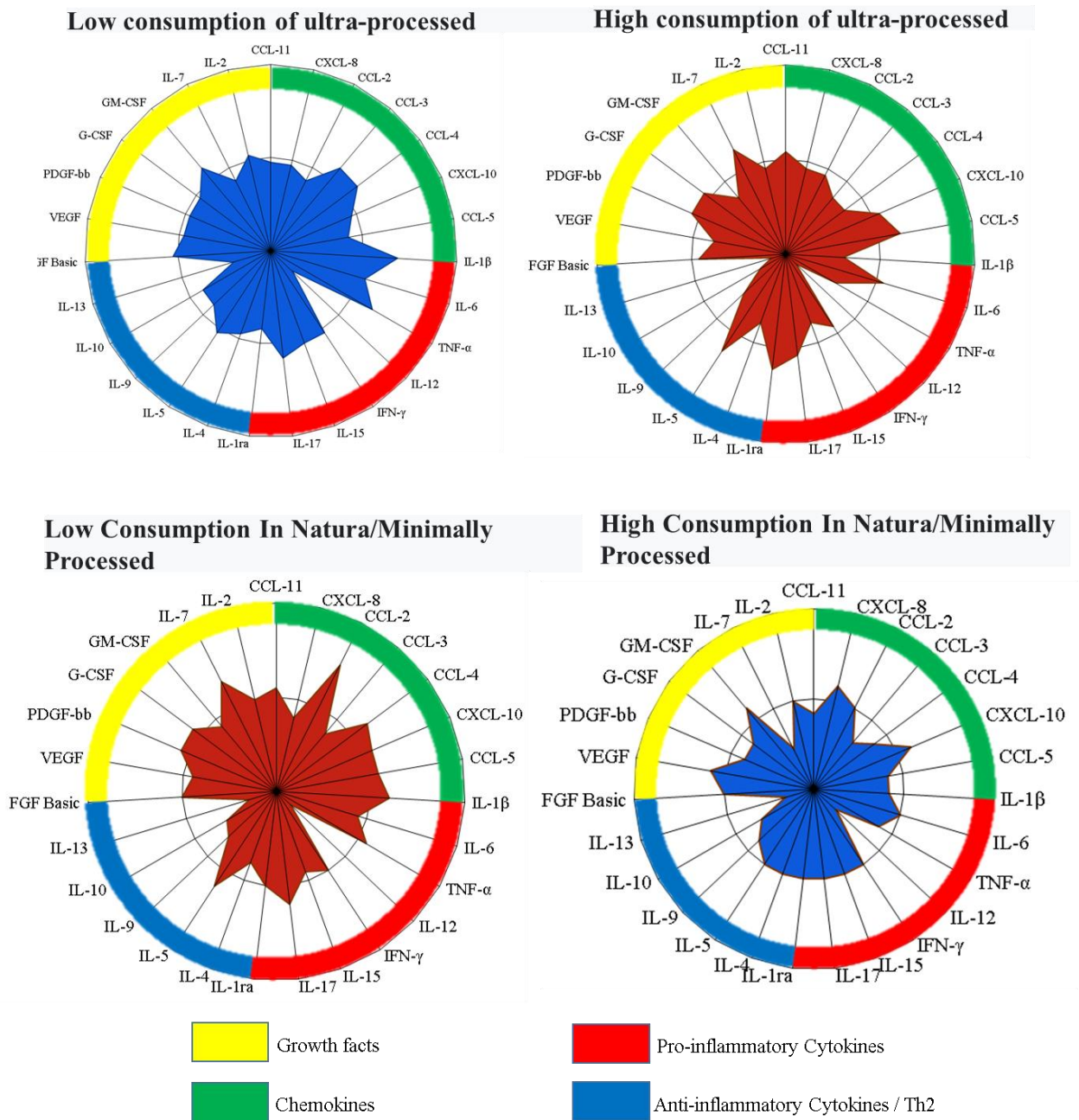
411

412

Considering the consumption of in natura products and the concentration of cytokines and chemokines, there was no correlation. Thus, to globally identify the cytokines, growth factors and chemokines evaluated in colostrum, radar charts were constructed separated by the consumption of ultra-processed or in natura foods (Figure 5).

These graphs reflect the frequency of women who had cytokine and chemokine concentrations above the global median. The colored axes with a blue arc represent the high frequency of anti-inflammatory and Th2 cytokines, while the axes with a red arc represent the frequency of inflammatory cytokines. The values of each axis when joined form a central polygonal area that represents the overall balance of anti-inflammatory and Th2 and inflammatory cytokines. Increasing or decreasing the areas of the central polygon reflects the

413 contribution of greater or lesser balance of these cytokines. Thus, it is observed that women  
 414 with higher consumption of ultra-processed foods have a higher frequency of production of  
 415 inflammatory cytokines and a lower frequency of anti-inflammatory cytokines and Th2 globally  
 416 in colostrum. Women with a higher frequency of in natura and minimally processed foods have  
 417 a greater balance between the frequency of production of inflammatory cytokines and anti-  
 418 inflammatory cytokines and Th2 in general.



419

420 **Figure 5:** Global profile of cytokines, chemokines and growth factors in the colostrum of postpartum women,  
 421 according to the classification of consumption of in natura and ultra-processed foods during pregnancy. The radar

422 graph shows the frequency of high production of inflammatory cytokines, growth factors and anti-inflammatory  
423 and Th2 cytokines, and the contribution of each one in the different consumption categories (high and low  
424 consumption of fresh foods and high and low consumption of ultra-processed foods).  
425

## 426 **DISCUSSION**

427         The objective of this study was to evaluate whether the nutritional status and  
428 consumption of ultra-processed foods can interfere with the concentration of bioactive  
429 components in maternal colostrum. The group of this study was composed of puerperal women  
430 who presented normal risk pregnancy, that is, absence of diseases, as well as those with GDM,  
431 DHEG and obesity. Most of them started high school, are married or in a stable union, without  
432 practicing physical activity during pregnancy and with a pre-pregnancy BMI value of eutrophy.

433         LH is the main source of cytokines, particularly anti-inflammatory cytokines, for  
434 newborns who are generally deficient in these proteins, fundamental both for the defense of this  
435 neonate and for the maturation of its immune and gastrointestinal systems. The relationship  
436 between food and the immune system has already been widely discussed. LH represents a  
437 communication vehicle between the maternal and infant immune systems and, among these LH  
438 compounds, are cytokines (HASSIOTOU; GEDDES, 2015).

439         In view of this, Fujimori et al. (2017) suggest that immunological components of  
440 maternal colostrum undergo changes with maternal obesity, a disease recognized as a global  
441 pandemic characterized not only by an onset of resistance to leptin, insulin and glucose  
442 intolerance, but also by a state of low-grade chronic systemic inflammation that causes an  
443 imbalance in the regulation of cells. These modifications can have both short-term and long-  
444 term effects on the development of newborns.

445         Also, due to changes in the immune system resulting from obesity, LH components can  
446 be altered, since obesity is associated with an increase in inflammatory markers (ENDO;  
447 YOKOTE; NAKAYAMA, 2017). Of the studied cytokines, IL-10 consists of an important anti-  
448 inflammatory and immunoregulatory cytokine (HASHIMOTO *et al.*, 2001). When evaluated

449 in colostrum, it was increased in overweight women. The literature has divergent results, with  
450 results ranging from undetectable to very high values, all of which makes it very difficult to  
451 interpret its function in HL (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016; FUJIMORI *et al.*,  
452 2017). IL-10 has been considered crucial in modulating immune tolerance at the maternal-fetal  
453 interface. In humans, IL-10 deficiency has been associated with many adverse pregnancy  
454 outcomes, such as recurrent miscarriage, preterm birth, and preeclampsia. Data suggest that this  
455 cytokine works as an important protective agent contributing to the regulation of maternal  
456 immune tolerance during pregnancy (HANNA *et al.*, 2006; CHENG; SHARMA, 2015).

457         In the study in question, IL-10 was detected in the sample of 10 women, with a statistical  
458 difference, with the highest median value found in the group of overweight women and women  
459 with high consumption of ultra-processed foods. Thus, another important point to be taken into  
460 account is that as IL-10 regulates the production of pro-inflammatory cytokines, it can be  
461 speculated that the higher levels of IL-10 observed in obese women may represent an attempt to  
462 inhibit the continuous production of proinflammatory cytokines, which, however, may fail in  
463 those postpartum women with low innate IL-10 production (ESPOSITO *et al.*, 2003).

464         In addition to the nutritional status, one should also consider the maternal diet, such as  
465 the study that evaluated the mature milk of 94 women, where an increase in the consumption  
466 of food sources of omega-3 acids with a reduction in the levels of pro-cytokines was observed.  
467 inflammatory cytokines such as IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ , while levels of anti-  
468 inflammatory cytokines, such as IL-10, increased (LAIHO *et al.*, 2003). However, in this study,  
469 in the correlation graph, this cytokine showed a negative correlation with the consumption of  
470 ultra-processed foods, that is, women with higher consumption of ultra-processed foods had  
471 higher concentrations of IL-10 in colostrum ( $r = - 0.384$ ,  $p = 0, 03$ ), which may be related to  
472 the body's attempt to modulate the action of elevated inflammatory components with the high  
473 consumption of ultra-processed foods (NISTARES *et al.*, 2021).

474 Another cytokine, IL-1ra, which is a member of the IL-1 cytokine family, is secreted by  
475 several cell types, including cells involved in the immune response, epithelial cells and  
476 adipocytes, and is a natural inhibitor of the effect. pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\alpha$   
477 and IL-1 $\beta$ . Thus, IL-1ra indirectly promotes an anti-inflammatory response and these IL-1ra  
478 levels represent an indirect measure of IL-1 activity (CHARLES *et al.*, 2011). Our findings  
479 show that obese women had lower concentrations of IL-1ra in colostrum ( $p = 0.003$ ) and also a  
480 negative Spearman correlation between the BMI value and the concentration of this cytokine  
481 in maternal colostrum, that is, women with higher BMI showed lower concentrations of IL-1ra  
482 in colostrum ( $r = - 0.4986$ ,  $p = 0.0037$ ), confirming a more inflammatory profile of cytokines  
483 present in the colostrum of obese mothers.

484 Of the pro-inflammatory cytokines, IFN- $\gamma$  is deficient in the neonate and is secreted by  
485 activated T cells and LH NK cells, even in low concentrations, it is involved in signaling  
486 pathways that increase the permeability of the intestinal epithelial barrier and improve the  
487 activation of intestinal macrophages, being characteristic of the Th1 response (QUITADAMO;  
488 COMEGNA; CRISTALLI, 2021). The results show that IFN- $\gamma$  appears in greater concentration  
489 as BMI increases, so it seems that colostrum reflects the inflammation caused by obesity.  
490 The cytokine TNF- $\alpha$ , also lacking in newborns, has an endogenous pyrogenic action  
491 contributing to systemic inflammation and also plays a regulatory role in immune cells  
492 (NOLAN; PARKS; GOOD, 2019). Together with IL-6, TNF- $\alpha$  is involved in regulating the  
493 development and functions of the mammary gland (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO,  
494 2016).

495 IL-6, secreted by various tissues such as adipose tissue, skeletal muscle, hepatocytes  
496 and leukocytes, is present in higher concentrations in obese individuals (CHARLES *et al.*,  
497 2011). In this study, the correlation graph showed a positive association ( $r = 0.4369$ ,  $p = 0.0124$ )  
498 between pre-pregnancy BMI and IL-6 concentration in colostrum. The study by Fujimori et al

499 (2017) determined the levels of immunological markers in the colostrum of women with  
500 eutrophy (N=15), overweight (N=15) and obesity (N=15), where higher concentrations of TNF-  
501  $\alpha$  were observed and IL-6 in the colostrum of obese women, corroborating our findings. TNF-  
502  $\alpha$  is undoubtedly one of the most discussed cytokines in relation to inflammation and the  
503 development of obesity, however, in this work, TNF- $\alpha$  and IL-6 did not show statistical  
504 differences when compared to different groups and types of consumption to feed.

505         Other cytokines are identified in breast milk, such as IL-7, which plays critical roles  
506 during the development of lymphoid organs in the neonate (ASPINALL; PRENTICE; NGOM,  
507 2011). It was found that it not only controlled the emergence of T cells, but also their  
508 development and maintenance outside the thymus (KANG; COLES, 2012). The study by  
509 Hossny et al (2020) provided evidence for the role of breastfeeding and the action of IL-7  
510 absorbed by the baby through the intestine to help adapt immunity. These researchers found a  
511 positive correlation between the concentration of this cytokine in LH and thymic development  
512 with lymphocyte production. Added to these results, our results showed higher concentrations  
513 of IL-7 in the colostrum of women with higher consumption of fresh or minimally processed  
514 foods ( $p = 0.033$ ). The study by Aspinall, Prentice and Ngom (2011) also suggests that high  
515 levels of IL-7 in milk, after delivery, when the integrity of the intestine is incomplete, can  
516 benefit the neonate, supporting the development and maintenance of a wide repertoire of T cells  
517 at a time when the burden of antigens from the external environment increases substantially.

518         Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a glycoprotein present in breast milk, it  
519 is at higher levels in colostrum, and its main role is to mediate angiogenesis, but it has also  
520 been suggested that VEGF may have anti-inflammatory effects (OZGURTAS *et al.*, 2010). In  
521 a study carried out by Karatepe et al. (2014), with rats with necrotizing enterocolitis and that  
522 received subcutaneous VEGF showed less villous atrophy and a smaller amount of intestinal  
523 edema, as well as lower levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 when compared to rats that were not treated  
524 with VEGF. In humans, another study that evaluated the colostrum of 33 healthy Japanese  
525 postpartum women found VEGF concentrations from 12.6 to 155.0ng/ml (median 50.0). The  
526 occurrence of this bioactive substance suggests that it may be essential for the body of the  
527 newborn (KOBATA *et al.*, 2008). Another study that evaluated VEGF concentrations in  
528 colostrum, also from healthy women, found concentrations from 992.18 to 243728.5 ng/ml



529 (median 5251.53) (JANBAKHISHOV *et al.*, 2020). When comparing the concentrations of  
530 VEGF in the umbilical cord between obese and eutrophic women, it was found that obese  
531 women had a lower concentration of this growth factor. This data suggests that maternal  
532 obesity may be related to the decrease in VEGF expression that can trigger endothelial  
533 dysfunction and inflammation (JANBAKHISHOV *et al.*, 2020). Since obesity is related to the  
534 high consumption of unhealthy foods, the data corroborate our study where a higher  
535 consumption of ultra-processed foods was associated with lower concentrations of VEGF in  
536 maternal colostrum. Another component present in LH is the growth factor GM-CSF that  
537 acts on hematopoietic and immune cells, on the migration of stem cells and stimulates the  
538 differentiation of macrophages and granulocytes, as well as in the regulation of inflammation  
539 and autoimmunity (WILBERS *et al.*, 2018 ). In some situations, this factor has been described  
540 as a cytokine that negatively regulates some responses mediated by IL-10, but the mechanism  
541 in which this fact occurs is still unknown (WILBERS *et al.*, 2017). GM-CSF plays a role in  
542 the regulation of the immune response and in the maintenance of immunological tolerance  
543 through the mobilization of tolerogenic dendritic cells. This broad spectrum of GM-CSF  
544 action can cause paradoxical results with both immunostimulation and immunosuppression  
545 (VASU *et al.*, 2003; BERNASCONI *et al.*, 2010; BHATTACHARYA *et al.*, 2015; ZHAN;  
546 LEW; CHOPIN, 2019). In the case of the present study, there was a negative correlation  
547 between this factor and BMI values, that is, the higher the BMI, the lower the concentration of  
548 this factor, which may suggest a decrease in immune tolerance as BMI increases. This factor  
549 is still considered by some authors as a cytokine that also contributes to the regulation of food  
550 intake and energy homeostasis by the central nervous system (LAMBERT *et al.*, 2001; REED  
551 *et al.*, 2005). There is evidence that GM-CSF is involved in anorexic actions (LEE *et al.*,  
552 2008).

553 All these bioactive colostrum compounds analyzed globally, when represented by  
554 radar graphs, bring a type of analysis different from other types of graphs, since it corresponds  
555 to a visual observation that allows the evaluation of the relative contribution of each component  
556 compared to the others, according to the categorization of the groups. After the visual analysis  
557 of these graphs, it is possible to observe that in the group of women with high consumption of  
558 ultra-processed foods and low consumption of fresh and minimally processed foods, it can be  
559 seen that these biomarkers have a more irregular profile of distribution and that IL-5 and IL-  
560 1ra (Th2 and anti-inflammatory) and IL-17, IL-6, TNF- $\alpha$  (pro-inflammatory) had high  
561 concentrations in more than 50% of the samples. It is also important to note that women with  
562 high consumption of fresh and minimally processed foods did not have any pro-inflammatory  
563 cytokines with high concentrations, with a more regular distribution between anti-  
564 inflammatory, Th2 and pro-inflammatory cytokines.

565           Studies regarding the immunology of colostrum, specifically, that compare the  
566 differences between nutritional status associated with the consumption of ultra-processed foods  
567 and in natura and minimally processed foods are still scarce in the literature. Most studies that  
568 analyze the immunological profile of colostrum in obese women are evaluated in women's  
569 blood and not in milk, and very few analyze food consumption. The data presented in this study  
570 corroborate most of the data from Fujimori et al (2017), as well as studies by Janbakhishov et  
571 al (2020), Charles et al (2011) and Laiho et al (2003) that support the hypothesis of that the  
572 alterations in the body induced by obesity and the high consumption of ultra-processed foods  
573 are capable of altering the immune composition of colostrum, however, there are no objections  
574 or doubts regarding the benefits of breastfeeding for the mother-child binomial. It is worth  
575 noting that breastfeeding is indicated and should be encouraged even in situations of  
576 comorbidities, as long as there is no harm to the child's health.

577           Breastfeeding promotes a long-term protective effect and epidemiological studies  
578 suggest that LH reduces the risk of developing autoimmune diseases such as type 1 and 2  
579 diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, celiac disease, ulcerative colitis and Crohn's disease  
580 (HANSON, 2007). There are also studies that indicate that breastfeeding has a protective effect  
581 against chronic vascular diseases, such as hypertension, obesity and/or insulin resistance  
582 (SINGHAL *et al.*, 2005; MARTIN; GUNNELL; DAVEY SMITH, 2005). A meta-analysis  
583 showed that LH protects against childhood tumors such as acute lymphoblastic leukemia,  
584 Hodgkin's disease and neuroblastoma (MARTIN *et al.*, 2005). Furthermore, colostrum is  
585 considered to be the most potent natural immune booster known to science. Breastfeeding  
586 protects babies against infections through antibodies and several other bioactive factors  
587 (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016). It is a consensus that maternal BMI is an  
588 indicator of health and quality both for the woman and for the development and health of the  
589 fetus, especially in terms of birth weight, since the source of nutrients for this infant comes from

590 the mother's nutrient reserves and food intake. . Therefore, monitoring of gestational weight  
591 gain should be carried out, including early, effective and individualized nutritional  
592 interventions, thus contributing to a favorable gestational outcome, reducing maternal and fetal  
593 morbidity, and also favoring breastfeeding. Furthermore, it should be considered that obesity  
594 also predisposes the mother to develop other chronic non-communicable diseases associated  
595 with obesity such as GDM and DHEG (SALLIS et al., 2016).

596           This research presented as a limitation the number of project participants, since due  
597 to the pandemic and social isolation, it was impossible to increase the number of women in the  
598 research. Another limitation is that many participants were excluded from the study because  
599 they were unable to remove more than 2mL of fluid, as the collection was always carried out  
600 in the afternoon, a shift in which the woman has less colostrum production in contrast to what  
601 happens in the afternoon. morning period. Thus, the shift in which colostrum is collected can  
602 influence the concentration of these compounds. It was also not possible to carry out our  
603 collection after delivery to verify if there was homeostasis between cytokines, growth factors  
604 and chemokines present in breast milk and how these biomarkers interfered in the development  
605 and health of the child. eutrophic, overweight and obese so that they can be stratified into larger  
606 groups with categories of weight gain ranges to verify the impacts of weight gain in different  
607 nutritional states and its effects on the behavior of cytokines, growth factors and chemokines in  
608 maternal colostrum . Also monitor the consumption of ultra-processed and in natura/minimally  
609 processed foods after hospital discharge. However, it is noteworthy that this study was  
610 important for investigating the influence of obesity and consumption of ultra-processed foods  
611 on the immune compounds of maternal colostrum, since it evaluated colostrum biomarkers  
612 from eutrophic, overweight and obese women. Other studies that analyze the concentration of  
613 these compounds in the blood of newborns of mothers with high consumption of ultra-  
614 processed products should be considered, since studies involving food consumption and its

615 association with maternal colostrum are scarce, even more so considering the outcome of how  
616 it will be the behavior of these immune compounds in the baby's blood.

## 617 **FINAL CONSIDERATIONS**

618

619 Our findings confirm the hypothesis that a high consumption of ultra-processed foods  
620 causes changes in the concentrations of cytokines, growth factors and chemokines in human  
621 colostrum, unbalancing the homeostasis between inflammatory and anti-inflammatory  
622 cytokines. Even with these changes observed, breast milk remains the most complete source of  
623 nutrients that also provides protection for the newborn.

624 Thus, more studies are needed to continue the research with a larger sample number,  
625 which makes it possible to stratify groups separated by nutritional status with different types of  
626 weight gain, and which also makes it possible to carry out preventive nutritional interventions  
627 in these women in order to to minimize the impacts of poor food quality and obesity. Further  
628 studies are also needed for weight gain recommendations stratified by percentile for each  
629 nutritional status, in order to prevent pregnant women in the upper quartile of eutrophy and  
630 overweight, for example, from changing to the classification of overweight and obesity,  
631 respectively.

## 632 **BIBLIOGRAPHIC REFERENCES**

633

634 AALTONEN, Jonna *et al.* Impact of maternal diet during pregnancy and breastfeeding  
635 on infant metabolic programming: a prospective randomized controlled study. **European**  
636 **journal of clinical nutrition**, v. 65, n. 1, p. 10-19, 2011.

637 AMORIM, Natália CM *et al.* Dietary share of ultra-processed foods and its association  
638 with vitamin E biomarkers in Brazilian lactating women. **British Journal of Nutrition**, v.  
639 127, n. 8, p. 1224-1231, 2022.

640 ANZAGHE, Martina *et al.* Organ-specific expression of IL-1 receptor results in severe  
641 liver injury in type I interferon receptor deficient mice. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p.  
642 1009, 2019.

- 643 ASPINALL, Richard; PRENTICE, Andrew M.; NGOM, Pa Tamba. Interleukin 7  
644 from maternal milk crosses the intestinal barrier and modulates T-cell development in  
645 offspring. **PLoS One**, v. 6, n. 6, p. e20812, 2011.
- 646 ATABAI, Kamran; SHEPPARD, Dean; WERB, Zena. Roles of the innate immune  
647 system in mammary gland remodeling during involution. **Journal of mammary gland  
648 biology and neoplasia**, v. 12, n. 1, p. 37-45, 2007.
- 649 ATYEO, Caroline; ALTER, Galit. The multifaceted roles of breast milk  
650 antibodies. **Cell**, v. 184, n. 6, p. 1486-1499, 2021.
- 651 BALLARD, Olivia; MORROW, Ardythe L. Human milk composition: nutrients and  
652 bioactive factors. **Pediatric Clinics**, v. 60, n. 1, p. 49-74, 2013.
- 653 BASOLO, Fulvio *et al.* Expression of and response to interleukin 6 (IL6) in human  
654 mammary tumors. **Cancer research**, v. 56, n. 13, p. 3118-3122, 1996.
- 655 BERNASCONI, Eric *et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor elicits  
656 bone marrow-derived cells that promote efficient colonic mucosal healing. **Inflammatory  
657 bowel diseases**, v. 16, n. 3, p. 428-441, 2010.
- 658 BHATTACHARYA, Palash *et al.* GM-CSF: An immune modulatory cytokine that can  
659 suppress autoimmunity. **Cytokine**, v. 75, n. 2, p. 261-271, 2015.
- 660 BISWAS, Swarajit Kumar *et al.* The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular  
661 Signaling during Development. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p.  
662 3883, 2022.
- 663 BLAIS, David R.; HARROLD, Joann; ALTOSAAR, Illimar. Killing the messenger in  
664 the nick of time: persistence of breast milk sCD14 in the neonatal gastrointestinal  
665 tract. **Pediatric research**, v. 59, n. 3, p. 371-376, 2006.
- 666 BRANDTZAEG, Per. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-  
667 fed infant. **Vaccine**, v. 21, n. 24, p. 3382-3388, 2003.
- 668 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE.  
669 DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS. ÁREA TÉCNICA  
670 DE SAÚDE DA CRIANÇA. **Recomendações técnicas para o funcionamento de bancos de  
671 leite humano**. Ministério da Saúde, 2001.
- 672 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Como está sua  
673 alimentação? Brasília, DF, 2006. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>
- 674 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento  
675 de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico] / Ministério da

- 676 Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. –  
677 Brasília: Ministério da Saúde, 2022a.
- 678 BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de  
679 risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 2022b.
- 680 BRASIL, Caderneta da Gestante. Brasília-DF. Ministério da Saúde, 6<sup>o</sup> edição, 2022c.
- 681 CALDEFIE-CHEZET, F. *et al.* Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear  
682 neutrophil bactericidal action? **Journal of Leukocyte Biology**, v. 69, n. 3, p. 414-418,  
683 2001.
- 684 CALIL, Valdenise Martins Laurindo Tuma; FALCÃO, Mário Cícero. Composição do  
685 leite humano: o alimento ideal. **Revista de Medicina**, v. 82, n. 1-4, p. 1-10, 2003.
- 686 CARR, Laura E. et al. Role of human milk bioactives on infants' gut and immune  
687 health. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 604080, 2021.
- 688 CHANG, Chun-Ju; CHAO, Jane C.-J. Effect of human milk and epidermal growth  
689 factor on growth of human intestinal Caco-2 cells. **Journal of pediatric gastroenterology  
690 and nutrition**, v. 34, n. 4, p. 394-401, 2002.
- 691 CHARLES, Bashira A. *et al.* The roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in obesity and  
692 insulin resistance in African-Americans. **The Journal of Clinical Endocrinology &  
693 Metabolism**, v. 96, n. 12, p. E2018-E2022, 2011.
- 694 CHENG, Shi-Bin; SHARMA, Surendra. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in  
695 pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 73, n. 6, p. 487-500, 2015.
- 696 CLAYCOMBE, Kate; KING, Louis E.; FRAKER, Pamela J. A role for leptin in  
697 sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis. **Proceedings of the National Academy of  
698 Sciences**, v. 105, n. 6, p. 2017-2021, 2008.
- 699 COCCHI, Fiorenza *et al.* Identification of RANTES, MIP-1 $\alpha$ , and MIP-1 $\beta$  as the  
700 major HIV-suppressive factors produced by CD8<sup>+</sup> T cells. **Science**, v. 270, n. 5243, p. 1811-  
701 1815, 1995.
- 702 COLLADO, Maria Carmen et al. Maternal weight and excessive weight gain during  
703 pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. **Pediatric research**, v. 72,  
704 n. 1, p. 77-85, 2012.
- 705 COPPA, Giovanni V. et al. Changes in carbohydrate composition in human milk over  
706 4 months of lactation. **Pediatrics**, v. 91, n. 3, p. 637-641, 1993.

- 707 COSTA, Caroline dos Santos et al. Consumo de alimentos ultraprocessados e  
708 associação com fatores sociodemográficos na população adulta das 27 capitais brasileiras  
709 (2019). **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2021.
- 710 COWIN, Pamela; WYSOLMERSKI, John. Molecular mechanisms guiding embryonic  
711 mammary gland development. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 2, n. 6, p.  
712 a003251, 2010.
- 713 CUMMINGS, Jenna R. et al. Associations of ultra-processed food intake with  
714 maternal weight change and cardiometabolic health and infant growth. **International Journal  
715 of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2022
- 716 DAMASCENO, Ana Alice de Araújo *et al.* Blood pressure levels and associated  
717 factors among pregnant women of the MINA-Brazil Study. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25,  
718 p. 4583-4592, 2020.
- 719 DAWOD, Bassel; MARSHALL, Jean S. Cytokines and soluble receptors in breast  
720 milk as enhancers of oral tolerance development. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 16,  
721 2019.
- 722 DEMERS-MATHIEU, Veronique et al. Survival of immunoglobulins from human  
723 milk to preterm infant gastric samples at 1, 2, and 3 h postprandial. **Neonatology**, v. 114, p.  
724 242-250, 2018.
- 725 DENISON, F. C. *et al.* Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates  
726 pregnancy and spontaneous onset of labour at term. **BJOG: An International Journal of  
727 Obstetrics & Gynaecology**, v. 115, n. 6, p. 720-725, 2008.
- 728 DJONOV, Valentin; ANDRES, Anne-Catherine; ZIEMIECKI, Andrew. Vascular  
729 remodelling during the normal and malignant life cycle of the mammary gland. **Microscopy  
730 research and technique**, v. 52, n. 2, p. 182-189, 2001.
- 731 DROR, Daphna K.; ALLEN, Lindsay H. Iodine in human milk: a systematic  
732 review. **Advances in Nutrition**, v. 9, n. suppl\_1, p. 347S-357S, 2018.
- 733 ENDO, Yusuke; YOKOTE, Koutaro; NAKAYAMA, Toshinori. The obesity-related  
734 pathology and Th17 cells. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 7, p. 1231-1245,  
735 2017.
- 736 ERBAĞCI, Ayşe Binnur *et al.* Persistency of high proinflammatory cytokine levels  
737 from colostrum to mature milk in preeclampsia. **Clinical biochemistry**, v. 38, n. 8, p. 712-716,  
738 2005.

- 739 ESPOSITO, Katherine *et al.* Association of low interleukin-10 levels with the  
740 metabolic syndrome in obese women. **The Journal of Clinical Endocrinology &**  
741 **Metabolism**, v. 88, n. 3, p. 1055-1058, 2003.
- 742 FUJIMORI, Mahmi *et al.* Cytokine and adipokine are biofactors can act in blood and  
743 colostrum of obese mothers. **Biofactors**, v. 43, n. 2, p. 243-250, 2017.
- 744 GAROFALO, Roberto. Cytokines in human milk. **The Journal of pediatrics**, v. 156,  
745 n. 2, p. S36-S40, 2010.
- 746 GIDREWICZ, Dominica A.; FENTON, Tanis R. A systematic review and meta-  
747 analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. **BMC pediatrics**, v. 14, n. 1,  
748 p. 1-14, 2014.
- 749 GOLDMAN, Armond S. The immune system of human milk: antimicrobial,  
750 antiinflammatory and immunomodulating properties. **The Pediatric infectious disease**  
751 **journal**, v. 12, n. 8, p. 664-672, 1993.
- 752 GUNDERSON, Erica P. Childbearing and obesity in women: weight before, during,  
753 and after pregnancy. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 36, n. 2, p. 317-332, 2009.
- 754 GUDJONSSON, Thorarinn *et al.* Isolation, immortalization, and characterization of a  
755 human breast epithelial cell line with stem cell properties. **Genes & development**, v. 16, n. 6,  
756 p. 693-706, 2002.
- 757 HANNA, Nazeeh *et al.* Evidence for interleukin-10-mediated inhibition of cyclo-  
758 oxygenase-2 expression and prostaglandin production in preterm human placenta. **American**  
759 **Journal of Reproductive Immunology**, v. 55, n. 1, p. 19-27, 2006.
- 760 HANSON, L. A. Immunobiology and epidemiology of breastfeeding in relation to  
761 prevention of infections from a global perspective. **Mucosal immunology**, p. 1501-1510,  
762 1999.
- 763 HANSON, Lars Å. Session 1: Feeding and infant development Breast-feeding and  
764 immune function: Symposium on 'Nutrition in early life: new horizons in a new  
765 century'. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 66, n. 3, p. 384-396, 2007.
- 766 HASHIMOTO, Shin-ichi *et al.* IL-10 inhibits granulocyte-macrophage colony-  
767 stimulating factor-dependent human monocyte survival at the early stage of the culture and  
768 inhibits the generation of macrophages. **The Journal of Immunology**, v. 167, n. 7, p. 3619-  
769 3625, 2001.



- 770 HASSIOTOU, Foteini; GEDDES, Donna T. Immune cell-mediated protection of the  
771 mammary gland and the infant during breastfeeding. **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 3, p.  
772 267-275, 2015.
- 773 HOSSNY, Elham M. *et al.* Breast milk interleukin-7 and thymic gland development in  
774 infancy. **European journal of nutrition**, v. 59, n. 1, p. 111-118, 2020.
- 775 HOWARD, Beatrice A.; GUSTERSON, Barry A. Human breast  
776 development. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 5, n. 2, p. 119-137,  
777 2000.
- 778 HURLEY, Walter L.; THEIL, Peter K. Perspectives on immunoglobulins in colostrum  
779 and milk. **Nutrients**, v. 3, n. 4, p. 442-474, 2011.
- 780 HSU, Peter S.; NANAN, Ralph. Does breast milk nurture T lymphocytes in their  
781 cradle? **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, p. 268, 2018.
- 782 IBGE, Coordenação de População. Síntese de indicadores sociais: uma análise das  
783 condições de vida da população brasileira: 2020. **Rio de Janeiro: IBGE**, 2020.
- 784 INGMAN, Wendy V.; GLYNN, Danielle J.; HUTCHINSON, Mark R. Inflammatory  
785 mediators in mastitis and lactation insufficiency. **Journal of mammary gland biology and**  
786 **neoplasia**, v. 19, n. 2, p. 161-167, 2014.
- 787 INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Weight Gain during Pregnancy: re-examining  
788 the Guidelines. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Washington:  
789 National Research Council; 2009.
- 790 JAGIELLO, Karen P.; CHERTOK, Ilana R. Azulay. Women's experiences with early  
791 breastfeeding after gestational diabetes. **Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal**  
792 **Nursing**, v. 44, n. 4, p. 500-509, 2015.
- 793 JANBAKHISHOV, Turab *et al.* Effect of vascular endothelial growth factor on fetal  
794 vessels among obese pregnant women. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**,  
795 v. 151, n. 2, p. 231-236, 2020.
- 796 JIA, Hong Peng *et al.* Abundant human  $\beta$ -defensin-1 expression in milk and mammary  
797 gland epithelium. **The Journal of pediatrics**, v. 138, n. 1, p. 109-112, 2001.
- 798 KANG, Joonsoo; COLES, Mark. IL-7: the global builder of the innate lymphoid  
799 network and beyond, one niche at a time. In: **Seminars in immunology**. Academic Press,  
800 2012. p. 190-197.

- 801 KARATEPE, Hande Ozgun *et al.* The effect of vascular endothelial growth factor  
802 overexpression in experimental necrotizing enterocolitis. **Pediatric surgery international**, v.  
803 30, n. 3, p. 327-332, 2014.
- 804 KEENEY, Susan E. *et al.* Activated neutrophils and neutrophil activators in human  
805 milk: increased expression of CD11b and decreased expression of L-selectin. **Journal of**  
806 **leukocyte biology**, v. 54, n. 2, p. 97-104, 1993.
- 807 KELLY, D.; COUTTS, A. G. P. Early nutrition and the development of immune  
808 function in the neonate. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 59, n. 2, p. 177-185, 2000.
- 809 KENDALL-TACKETT, Kathleen. A new paradigm for depression in new mothers:  
810 the central role of inflammation and how breastfeeding and anti-inflammatory treatments  
811 protect maternal mental health. **International breastfeeding journal**, v. 2, n. 1, p. 1-14,  
812 2007.
- 813 KIELBASA, Anna; GADZAŁA-KOPCIUCH, Renata; BUSZEWSKI, Bogusław.  
814 Cytokines-biogenesis and their role in human breast milk and determination. **International**  
815 **Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6238, 2021.
- 816 KIM, Su Yeong; YI, Dae Yong. Components of human breast milk: from  
817 macronutrient to microbiome and microRNA. **Clinical and experimental pediatrics**, v. 63,  
818 n. 8, p. 301, 2020a.
- 819 KIM, Su Yeong; YI, Dae Yong. Analysis of the human breast milk microbiome and  
820 bacterial extracellular vesicles in healthy mothers. **Experimental & molecular medicine**, v.  
821 52, n. 8, p. 1288-1297, 2020b.
- 822 KOBATA, Ritsuyo *et al.* High levels of growth factors in human breast milk. Early  
823 human development, v. 84, n. 1, p. 67-69, 2008.
- 824 KUNZ, Clemens *et al.* Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I:  
825 General aspects, proteins, and carbohydrates. **Clinics in perinatology**, v. 26, n. 2, p. 307-333,  
826 1999.
- 827 LAIHO, Kirsi *et al.* Breast milk fatty acids, eicosanoids, and cytokines in mothers  
828 with and without allergic disease. *Pediatric research*, v. 53, n. 4, p. 642-647, 2003.
- 829 LAMBERT, P. D. *et al.* Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and  
830 reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant  
831 obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 8, p. 4652-4657, 2001.
- 832 LEE, Ji-Yeon *et al.* Loss of cytokine-STAT5 signaling in the CNS and pituitary gland  
833 alters energy balance and leads to obesity. **PLoS one**, v. 3, n. 2, p. e1639, 2008.

- 834 LEWANDOWSKA, Małgorzata; WIĘCKOWSKA, Barbara; SAJDAK, Stefan. Pre-  
835 pregnancy obesity, excessive gestational weight gain, and the risk of pregnancy-induced  
836 hypertension and gestational diabetes mellitus. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 6, p.  
837 1980, 2020.
- 838 LEYVA, Lilian Lopez; BRERETON, Nicholas JB; KOSKI, Kristine G. Emerging  
839 frontiers in human milk microbiome research and suggested primers for 16S rRNA gene  
840 analysis. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 19, p. 121-133, 2021.
- 841 LÖNNERDAL, Bo. Nutritional and physiologic significance of human milk  
842 proteins. **The American journal of clinical nutrition**, v. 77, n. 6, p. 1537S-1543S, 2003.
- 843 MAPLE-BROWN, Louise *et al.* Maternal pregravid weight is the primary determinant  
844 of serum leptin and its metabolic associations in pregnancy, irrespective of gestational glucose  
845 tolerance status. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 11, p.  
846 4148-4155, 2012
- 847 MARTIN, Richard M.; GUNNELL, David; DAVEY SMITH, George. Breastfeeding  
848 in infancy and blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. **American**  
849 **Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 1, p. 15-26, 2005.
- 850 MARTIN, Richard M. *et al.* Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review  
851 with metaanalysis. **International Journal of Cancer**, v. 117, n. 6, p. 1020-1031, 2005.
- 852 MARTIN, Camilia R.; LING, Pei-Ra; BLACKBURN, George L. Review of infant  
853 feeding: key features of breast milk and infant formula. **Nutrients**, v. 8, n. 5, p. 279, 2016.
- 854 MARTÍN-ROMERO, Consuelo *et al.* Human leptin enhances activation and  
855 proliferation of human circulating T lymphocytes. **Cellular immunology**, v. 199, n. 1, p. 15-  
856 24, 2000.
- 857 MASSMANN, Patrícia Fernandes *et al.* Maternal hypertension induces alterations in  
858 immunological factors of colostrum and human milk. **Frontiers in Life Science**, v. 7, n. 3-4,  
859 p. 155-163, 2013.
- 860 MATARESE, Giuseppe *et al.* Regulatory T cells in obesity: the leptin  
861 connection. **Trends in molecular medicine**, v. 16, n. 6, p. 247-256, 2010.
- 862 MITOULAS, Leon R. *et al.* Variation in fat, lactose and protein in human milk over  
863 24h and throughout the first year of lactation. **British Journal of Nutrition**, v. 88, n. 1, p. 29-  
864 37, 2002.
- 865 MIZUNO, Katsumi *et al.* Mastitis is associated with IL-6 levels and milk fat globule  
866 size in breast milk. **Journal of Human Lactation**, v. 28, n. 4, p. 529-534, 2012.

- 867 MONTAGNE, Paul *et al.* Immunological and nutritional composition of human milk  
868 in relation to prematurity and mothers' parity during the first 2 weeks of lactation. **Journal of**  
869 **pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 29, n. 1, p. 75-80, 1999.
- 870 MONTEIRO, Carlos A. *et al.* O sistema alimentar. **World**, v. 7, n. 1-3, 2016.
- 871 MONTESCHIO, Lorenna Vicentine Coutinho *et al.* Retenção de peso pós-parto em  
872 mulheres assistidas no serviço público de saúde: estudo de coorte. **Revista Baiana de**  
873 **Enfermagem**, v. 35, 2021.
- 874 MORROW, Ardythe L.; RANGEL, Josefa M. Human milk protection against  
875 infectious diarrhea: implications for prevention and clinical care. In: **Seminars in Pediatric**  
876 **Infectious Diseases**. WB Saunders, 2004. p. 221-228.
- 877 NESTARES, Teresa *et al.* Influence of ultra-processed foods consumption on redox  
878 status and inflammatory signaling in young celiac patients. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 156,  
879 2021.
- 880 NOLAN, Lila S.; PARKS, Olivia B.; GOOD, Misty. A review of the  
881 immunomodulating components of maternal breast milk and protection against necrotizing  
882 enterocolitis. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 14, 2019.
- 883 NUCCI, Luciana Bertoldi *et al.* Nutritional status of pregnant women: prevalence and  
884 associated pregnancy outcomes. **Revista de saude publica**, v. 35, p. 502-507, 2001.
- 885 OAKES, Samantha R.; HILTON, Heidi N.; ORMANDY, Christopher J. The alveolar  
886 switch: coordinating the proliferative cues and cell fate decisions that drive the formation of  
887 lobuloalveoli from ductal epithelium. **Breast cancer research: BCR**, v. 8, n. 2, p. 207-207,  
888 2006.
- 889 OKEN, Emily *et al.* Maternal gestational weight gain and offspring weight in  
890 adolescence. **Obstetrics and gynecology**, v. 112, n. 5, p. 999, 2008.
- 891 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Infant and Young Child Feeding: **OMS**,  
892 **2021**. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding)  
893 [child-feeding](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding). Acesso em 03 jun 2022.
- 894 OZGURTAS, Taner *et al.* Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth  
895 factor, insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor levels in human milk of  
896 mothers with term and preterm neonates. **Cytokine**, v. 50, n. 2, p. 192-194, 2010.
- 897 PALMEIRA, Patricia; CARNEIRO-SAMPAIO, Magda. Immunology of breast  
898 milk. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, p. 584-593, 2016.

- 899 PANAGOS, P. G. *et al.* Breastmilk from obese mothers has pro-inflammatory  
900 properties and decreased neuroprotective factors. **Journal of Perinatology**, v. 36, n. 4, p.  
901 284-290, 2016.
- 902 PAPATHANASSOGLU, Elizabeth *et al.* Leptin receptor expression and signaling  
903 in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and  
904 response to high fat diet in mice. **The Journal of Immunology**, v. 176, n. 12, p. 7745-7752,  
905 2006.
- 906 PERRELLA, Sharon *et al.* Human milk composition promotes optimal infant growth,  
907 development and health. In: **Seminars in Perinatology**. WB Saunders, 2021. p. 151380.
- 908 PUGLIESE, Gabriella *et al.* Obesity and infectious diseases: Pathophysiology and  
909 epidemiology of a double pandemic condition. **International Journal of Obesity**, v. 46, n.  
910 3, p. 449-465, 2022.
- 911 QUITADAMO, Pasqua Anna; COMEGNA, Laura; CRISTALLI, Pierpaolo. Anti-  
912 infective, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties of breast milk factors for the  
913 protection of infants in the pandemic from COVID-19. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p.  
914 589736, 2021.
- 915 RADILLO, Oriano *et al.* Presence of CTAK/CCL27, MCP-3/CCL7 and LIF in human  
916 colostrum and breast milk. **Cytokine**, v. 61, n. 1, p. 26-28, 2013.
- 917 REED, Jacquelyn A. *et al.* GM-CSF action in the CNS decreases food intake and body  
918 weight. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 11, p. 3035-3044, 2005.
- 919 RENTEA, Rebecca M. *et al.* Effects of anticipated neonatal surgical intervention on  
920 maternal milk cytokine production. **Journal of pediatric surgery**, v. 52, n. 1, p. 45-49, 2017.
- 921 RODRIGUEZ-PALMERO, Maria *et al.* Nutritional and biochemical properties of  
922 human milk: II: lipids, micronutrients, and bioactive factors. **Clinics in perinatology**, v. 26,  
923 n. 2, p. 335-359, 1999.
- 924 ROGIER, Eric W. *et al.* Secretory antibodies in breast milk promote long-term  
925 intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene  
926 expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 8, p. 3074-3079,  
927 2014.
- 928 RUYAK, Sharon L.; CORWIN, Elizabeth. Concept analysis: Prenatal obesity, a  
929 psychoneuroimmunology perspective. In: **Nursing forum**. 2013. p. 174-184.
- 930 SALLIS, James F. *et al.* Progress in physical activity over the Olympic  
931 quadrennium. **The Lancet**, v. 388, n. 10051, p. 1325-1336, 2016.

- 932 SAMURA, Tirah *et al.* Factors associated with excessive gestational weight gain:  
933 review of current literature. **Global Advances in Health and Medicine**, v. 5, n. 1, p. 87-93,  
934 2016.
- 935 SAXENA, Ankit *et al.* Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine  
936 that has been difficult to harness for immunotherapy. **Cytokine**, v. 74, n. 1, p. 27-34, 2015.
- 937 SEBIRE, N. J. Pathophysiological significance of abnormal umbilical cord coiling  
938 index. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 30, n. 6, p. 804-806, 2007.
- 939 SILVEIRA-NUNES, Gabriela *et al.* Lifewide profile of cytokine production by innate  
940 and adaptive immune cells from Brazilian individuals. **Immunity & Ageing**, v. 14, n. 1, p. 1-  
941 14, 2017.
- 942 SINGHAL, Atul *et al.* Breast milk feeding and lipoprotein profile in adolescents born  
943 preterm: Follow up of a prospective, randomized study. **Obstetrical & gynecological survey**,  
944 v. 60, n. 1, p. 19-21, 2005.
- 945 TONG, Mancy; ABRAHAMS, Vikki M. Immunology of the Placenta. **Obstetrics and**  
946 **Gynecology Clinics**, v. 47, n. 1, p. 49-63, 2020.
- 947 TORRES-CASTRO, Israel *et al.* Human monocytes and macrophages undergo M1-  
948 type inflammatory polarization in response to high levels of glucose. **Immunology letters**,  
949 v. 176, p. 81-89, 2016.
- 950 USTUNDAG, Bilal *et al.* Levels of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) and  
951 trace elements (Zn, Cu) in breast milk from mothers of preterm and term infants. **Mediators**  
952 **of inflammation**, v. 2005, n. 6, p. 331-336, 2005.
- 953 VASU, Chenthamarakshan *et al.* Selective induction of dendritic cells using  
954 granulocyte macrophage-colony stimulating factor, but not fms-like tyrosine kinase receptor  
955 3-ligand, activates thyroglobulin-specific CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> T cells and suppresses experimental  
956 autoimmune thyroiditis. **The Journal of Immunology**, v. 170, n. 11, p. 5511-5522, 2003.
- 957 VERHASSELT, Valérie. Neonatal tolerance under breastfeeding influence: the  
958 presence of allergen and transforming growth factor- $\beta$  in breast milk protects the progeny  
959 from allergic asthma. **The Journal of pediatrics**, v. 156, n. 2, p. S16-S20, 2010.
- 960 VICTORA, Cesar G. *et al.* Breastfeeding in the 21st century: epidemiology,  
961 mechanisms, and lifelong effect. **The lancet**, v. 387, n. 10017, p. 475-490, 2016.
- 962 WALKER, Allan. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. **The**  
963 **Journal of pediatrics**, v. 156, n. 2, p. S3-S7, 2010.

- 964 WANG, Yiqing et al. Maternal consumption of ultra-processed foods and subsequent  
965 risk of offspring overweight or obesity: results from three prospective cohort studies. **bmj**, v.  
966 379, 2022.
- 967 WHO (World Health Organization). The optimal duration of exclusive breastfeeding –  
968 Report of an expert consultation – Geneva, Suíça, 2001.
- 969 WILBERS, Ruud HP *et al.* GM-CSF negatively regulates early IL-10 mediated  
970 responses. **bioRxiv**, p. 202317, 2017.
- 971 WILBERS, Ruud HP *et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor  
972 negatively regulates early IL-10-mediated responses. **Future Science OA**, v. 4, n. 4, p.  
973 FSO288, 2018.
- 974 WOPEREIS, Harm et al. The first thousand days–intestinal microbiology of early life:  
975 establishing a symbiosis. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 25, n. 5, p. 428-438, 2014.
- 976 XIMENEZ, C.; TORRES, J. Development of Microbiota in Infants and its role in  
977 maturation of gut mucosa and immune system. *Archives of Medical Research*, v.48, p. 666-  
978 680, 2017.
- 979 ZHAN, Yifan; LEW, Andrew M.; CHOPIN, Michael. The pleiotropic effects of the  
980 GM-CSF rheostat on myeloid cell differentiation and function: more than a numbers  
981 game. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2679, 2019.
- 982 ZHU, Jing; DINGESS, Kelly A. The functional power of the human milk  
983 proteome. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1834, 2019.
- 984