

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Leite materno: há diferença de acordo com o sexo do bebê?**

**Phaola Almeida da Silva**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da Universidade de  
São Paulo.

Orientador(a):  
Prof. Dr. Thomas Ong

**São Paulo**  
**2021**

## SUMÁRIO

	Pág.
SUMÁRIO .....	1
LISTA DE ABREVIATURAS .....	2
RESUMO .....	3
1. INTRODUÇÃO .....	5
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	9
3.1 Critérios de Inclusão e Exclusão .....	9
4. RESULTADOS .....	10
5. DISCUSSÃO .....	20
6. CONCLUSÃO.....	24
7. BIBLIOGRAFIA.....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS

MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IgA	Imunoglobulina A
TGF- $\beta$	Fator de crescimento transformante beta
ENANI	Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil
IMC	Índice de massa corporal
SES	Socioeconomic status
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa

## RESUMO

ALMEIDA, P. **Leite materno: há diferença de acordo com o sexo do bebê?** 2021. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Dimorfismo sexual, Leite materno, Sexo infantil, Composição do leite

**INTRODUÇÃO:** O leite materno é o padrão ouro na nutrição infantil. Este é um alimento completo e complexo capaz de fornecer todos os nutrientes necessários para o desenvolvimento infantil. Ao mesmo tempo em que oferece, de forma geral, todos os principais grupos alimentares para a nutrição de qualquer criança, o leite materno é moldável às necessidades específicas de cada bebê e é influenciado por diversos fatores, entre eles o sexo do lactente. Baseado nesta premissa, a observação de que bebês do sexo masculino e feminino podem ter respostas diferentes ao primeiro contato com o ambiente nutricional em que foram inicialmente inseridos, sugere que estes podem ter diferentes necessidades de substratos metabólicos o que poderia afetar seu crescimento e desenvolvimento ideais. Porém, atualmente, não há diretrizes ou guias que evidenciem tal diferença e apresentem o sexo como fator a ser levado em consideração nas necessidades nutricionais infantis. Dessa forma, ao analisar a composição do leite materno frente a sexos diferentes, as informações encontradas poderiam ajudar a criar estratégias nutricionais para adaptar a alimentação de crianças na primeira infância de acordo com suas necessidades específicas, sejam em ambientes clínicos como, por exemplo, bebês aos cuidados de hospitais enquanto privados da amamentação materna ou, inclusive, na suplementação infantil dentro de cada casa. **OBJETIVO:** o presente trabalho tem como objetivo apresentar como possível evidência, baseada em estudos publicados na literatura, a adaptação nutricional do leite materno ao sexo de recém nascidos e crianças na primeira fase de crescimento como um fator importante a ser considerado na nutrição infantil. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica do tipo narrativa dos últimos 12 anos (período de 2009 a 2021), com artigos de língua portuguesa e inglesa obtidos pelas bases de dados US National Library of Medicine – National Institute of Health (PubMed) e Google Scholar. Também foram utilizadas informações em relatórios publicações de sites de

instituições nacionais, internacionais, públicas e privadas. **RESULTADOS:** os artigos selecionados dentro dos critérios de inclusão propostos apresentaram resultados contraditórios entre si para a teoria do dimorfismo sexual. Como evidência encontrada, alguns estudos apresentaram a maior concentração energética no leite de meninos, considerando os macronutrientes e a distribuição calórica, porém há achados em que o leite materno para meninas possui maior energia, de acordo com alguns critérios materno-fetais. **CONCLUSÃO:** O presente estudo não traz resultados conclusivos para a teoria do dimorfismo sexual como evidência já que os artigos não estão alinhados entre si. As limitações do estudo como tamanho da amostra, tipo de população, estágio de lactação da amostragem e período e horário da coleta do leite podem ter interferido nos resultados encontrados. Porém a discussão e compilação de dados da literatura aqui levantados abrem portas para estudos mais coesos e padronizados sobre o tema.

## 1. INTRODUÇÃO

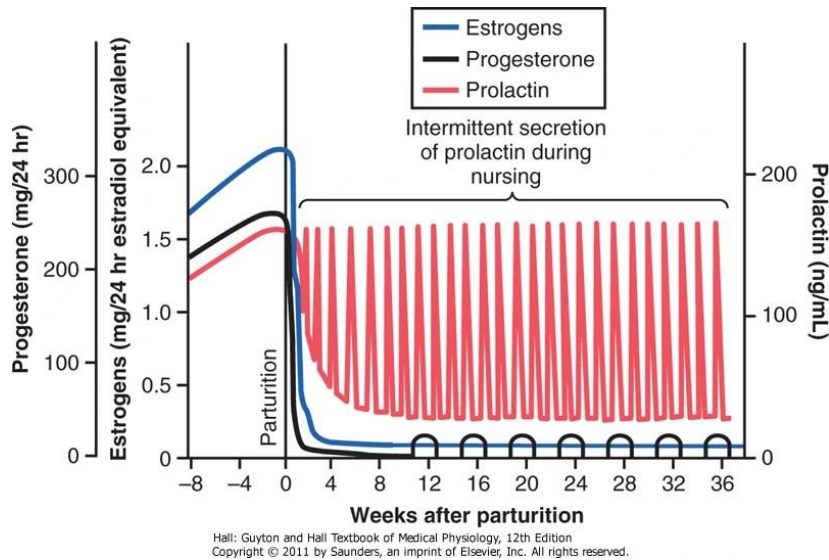
O leite materno é a primeira e principal fonte de nutrientes para os recém nascidos. Ainda, o ato de amamentar é uma forma importante de construção de laços entre a mãe e o bebê. Está presente nos primeiros momentos de contato do recém nascido com o mundo exterior, promove os primeiros vínculos de afeto entre mãe e filho, e economicamente é uma forma eficaz de proteger a criança da morbimortalidade infantil, sendo que o contato do bebê com essa forma de alimentação, segundo a OMS, deve ser exclusiva durante os 6 primeiros meses da criança e continuado durante os dois primeiros anos ou mais. (MS, 2009). Além de todos os pontos emocionais, como levantado pela revista *Nature* em um artigo produzido por Anna Petherick em 2010, nutricionalmente, a amamentação é capaz de fornecer de forma completa e personalizada todos os nutrientes necessários ao desenvolvimento infantil.

Por ser um biofluido complexo e de decomposição variável, o leite materno, além de contribuir para a nutrição do bebê equilibrando macronutrientes como proteínas, carboidratos e lipídeos, este ainda contém fatores antimicrobianos e imunomodulatórios capazes de proteger e modular a expressão da microbiota intestinal infantil. (ANDREAS et al., 2020)

A glândula mamária é responsável pela produção do leite humano, sendo composta por tecido glandular (lactócitos), tecido conjuntivo e adiposo, além do estroma vascular (LEE; KELLEHER, 2016). O epitélio mamário é composto principalmente por dois tipos de células epiteliais diferenciadas: células secretoras luminais e uma camada de células mioepiteliais basais. Uma rede de células estriadas longitudinais ramificadas, chamadas células mioepiteliais, envolve os alvéolos e os ductos menores, sendo que a contração dessas células comprime os alvéolos e causa ejeções de leite no ducto principal (lactífero) localizado atrás do mamilo (SOSA-CASTILLO et al., 2017).

O processo de desenvolvimento do leite materno ocorre antes mesmo do parto, em que o tecido epitelial é diferenciado em tecido secretor, o qual pela ação dos hormônios estrogênio, progesterona e prolactina durante o parto passa a ser

capaz de sintetizar e coordenar o transporte de vários constituintes, levando a secreção do leite. (TRUCHET; HONVO-HOUÉTO, 2017)



Fonte: Secreção dos hormônios HALL; GUYTON. Tratado de Fisiologia Médica

Paralelamente à ação da prolactina sobre a secreção do leite, outro complexo hormonal não reprodutivo contendo glicocorticóides, insulina, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-I), hormônio do crescimento e hormônio da tireóide podem atuar diretamente no lactócito ou indiretamente alterando a resposta endócrina e a entrega de nutrientes à glândula mamária para a produção de leite (LEE; KELLEHER, 2016).

Além dos efeitos hormonais sobre a regulação da quantidade e qualidade do leite materno, outros fatores como dieta da mãe, ambiente e fatores genéticos podem modular a lactação (BZIKOWSKA-JURA et al., 2020).

Porém, de forma geral, a composição do leite materno varia de acordo com o tempo do aleitamento, passando por três fases principais com seus componentes característicos.

- Colostró: primeiro tipo de leite produzido. Contém altas concentrações de proteínas do leite, exceto caseína (ANDREAS et al., 2020). Apresenta menos lactose e lipídios em comparação com os demais, porém é caracterizado por altos níveis de sódio, cloreto e magnésio, e também menores níveis de potássio e cálcio do que o leite maduro. Contém altas propriedades bioativas

como imunoglobulinas secretórias, em especial IgA, além de TGF-B, lactoferrina e leucócitos.(BALLARD; MORROW, 2014)

Outro ponto é a alta presença de oligossacarídeos do leite humano, *human milk oligosaccharides (HMO)*, em comparação ao leite maduro. Os HMOs possuem importante papel em permitir o crescimento selecionado de bactérias benéficas no trato gastrointestinal infantil, prevenindo diarreia neonatal e infecções no trato respiratório. Ainda, este tipo de leite possui papel promotor de crescimento por conter substâncias como fator de crescimento epidermal e fator 1 estimulador de colônias. (ANDREAS et al., 2020). Desta forma, o colostro acaba deixando de lado seu papel nutricional para ter um destaque maior em funções imunológicas e tróficas.

- Leite de transição: Após os primeiros dias pós parto, até 72 horas, as junções das células epiteliais do tecido mamário passam a fechar, diminuindo a proporção entre sódio e potássio no fluido secretado e aumentando a concentração de lactose. Este processo caracteriza a produção do leite transicional, o qual ainda possui características do colostro, porém passa a ter um papel nutricional mais evidente. (ANDREAS et al., 2020)
- Leite maduro: após 5 dias pós parto, o leite secretado torna-se cada vez mais maduro para suportar o rápido crescimento do bebê, até que após 2 semanas, este é considerado totalmente maduro. Entre o quarto e sétimo mês de lactação, ocorre o pico de expressão de lactose, enquanto a expressão de lipídeos aumenta de acordo com o tempo de amamentação. Inclusive, a partir do segundo mês de lactação, o nível de proteínas passa a diminuir gradualmente até o sétimo mês, quando a velocidade da redução do teor proteico passa a ser menor. (ANDREAS et al., 2020)

No Brasil, os dados levantados pelo ENANI (Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil) em 2020 mostram que 45,7% das crianças menores de seis meses e 60% das crianças menores de quatro meses são exclusivamente amamentadas com leite materno, e 53% ainda continuam consumindo o mesmo até o primeiro ano de vida. Porém os dados também mostram que uma parcela dos bebês do país utilizam fórmula, seja por alimentação complementar ou de forma exclusiva. (KAC, 2020)

Por mais que a escolha de amamentar seja estritamente pessoal, o uso da fórmula infantil é recomendado em casos cujo leite materno não é capaz de fornecer

todos os nutrientes necessários à criança, é inadequado ou o ato de amamentar não é possível (MARTIN et al, 2016). Sendo assim, as fórmulas infantis mostram-se como fonte dos macro e micronutrientes imprescindíveis para o desenvolvimento infantil.

Devido a complexidade do leite materno, as fórmulas infantis não conseguem fornecer todas as substâncias presentes no leite humano, como por exemplo os ativos imunológicos, porém apresentam em sua composição carboidratos, proteínas e gorduras baseadas na composição do leite materno. (HARDING et al., 2017)

Ainda com todos os esforços da indústria farmacêutica e alimentícia, há uma característica cujas fórmulas não conseguem mimetizar: o leite materno, apesar da composição geral, é altamente responsivo às necessidades da criança, sendo adaptado especificamente para refletir seus requisitos de desenvolvimento (MARTIN et al, 2016). Da mesma forma que o estágio de desenvolvimento do lactente influencia a composição do leite materno, como por exemplo nascimento prematuro, uma revisão analítica realizada em 2020 por Tinu Mary Samuel e outros pesquisadores mostrou que o sexo da criança promove uma adaptação do leite, o dimorfismo sexual, seja na proporção entre, principalmente, carboidratos e lipídeos, ou na quantidade de leite ofertado. O dimorfismo sexual é apresentado como um fator a influenciar tanto a composição quantitativa de macronutrientes do leite materno, quanto outros componentes não nutritivos, como hormônios, citocinas e minerais presentes no leite.

Baseado nesta premissa, a observação de que bebês do sexo masculino e feminino podem ter respostas diferentes ao primeiro contato com o ambiente nutricional em que foram inicialmente inseridos, sugere que estes podem ter diferentes necessidades de substratos metabólicos, o que poderia afetar seu crescimento e desenvolvimento ideais. Porém, atualmente, não há diretrizes ou guias que evidenciem tal diferença e apresentem o dimorfismo sexual como um fator a ser levado em consideração nas necessidades nutricionais infantis. Dessa forma, ao analisar a composição do leite materno frente a sexos diferentes, as informações encontradas poderiam ajudar a criar estratégias nutricionais para adaptar a alimentação de crianças na primeira infância de acordo com suas necessidades específicas, sejam em ambientes clínicos como, por exemplo, bebês aos cuidados de hospitais enquanto privados da amamentação materna ou, inclusive, na suplementação infantil dentro de cada casa.

## **2. OBJETIVO**

Considerando ser amplamente acreditado que a composição do leite materno é especificamente construída para suprir as todas as necessidades do bebê, seja por meio nutricional, imunológico ou pensando no neurodesenvolvimento, o presente trabalho tem como objetivo apresentar como possível evidência, baseada em estudos publicados na literatura, a adaptação nutricional do leite materno ao sexo de recém nascidos e crianças na primeira fase de crescimento como um fator importante a ser considerado frente a intervenções nutricionais, como, por exemplo, as fórmulas infantis.

Utilizando modelos humanos e animais, o trabalho traz estudos em diferentes populações a fim de elucidar a hipótese do dimorfismo sexual do leite materno, contribuindo para uma visão atual e específica da nutrição infantil.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

A metodologia empregada na elaboração deste trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa baseada na seleção de artigos científicos publicados nos últimos 12 anos em base de dados como *US National Library of Medicine – National Institutes of Health (PubMed)*, *Google Scholar*, *Google Acadêmico* e o site oficial do Ministério da Saúde do Brasil. Os termos “amamentação”, “leite materno”, “sexo”, “composição”, “regulação” serão utilizados como palavras-chave para a realização da busca.

### **3.1 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Além disso, como critérios de inclusão temos os artigos publicados nos últimos 12 anos, os quais discorrem sobre estudos relacionados à composição do leite materno para crianças de sexos diferentes, além de estudos acerca da regulação genética e hormonal que afetem a produção do leite, sendo identificados, inicialmente, pelo título e resumo dos mesmos, para posterior leitura integral. Os critérios de exclusão serão a respeito de artigos fora das línguas selecionadas, do

período proposto, sem cunho científico durante seu desenvolvimento, além de não serem disponibilizados na íntegra.

#### **4. RESULTADOS**

As evidências para a distinção do leite materno entre gêneros têm sido testadas e avaliadas por métodos experimentais em animais, porém apesar dos resultados encontrados, há uma escassez de estudo em humanos que possam fornecer dados sobre o potencial de especificidade na composição do leite materno em relação a nutrientes, compostos bioativos e aspectos fisiológicos (TOTTMAN et al., 2019).

A potencial relação entre gênero e composição do leite foi levantada em um estudo com gêmeos do mesmo sexo e de sexos opostos alimentados com leite materno durante a infância por diferentes períodos de tempo. O estudo prospectivo, longitudinal foi o primeiro estudo a apresentar como evidência a relação fisiológica da hipótese do dimorfismo sexual do leite materno. Dentre os voluntários, 779 adolescentes estadunidenses foram entrevistados quatro vezes entre 1996 e 2008 a fim de levantar dados sobre seu crescimento e desenvolvimento. A cada entrevista, os mesmos reportavam seu peso e altura, sendo que, entre eles, 546 entrevistados (277 mulheres e 269 homens) tinham irmãos gêmeos do mesmo sexo, enquanto os outros 233 entrevistados (120 mulheres e 133 homens) eram de sexos diferentes. Os primeiros resultados mostraram que os adolescentes gêmeos do mesmo sexo exclusivamente amamentados por leite materno eram, em média, 2 centímetros mais altos e 6 kg mais pesados em comparação com os gêmeos de sexos diferentes. Além disso, entre os irmãos nunca amamentados com leite materno, o grupo do mesmo sexo não apresentou maior estatura ou peso, e sim tenderam a ser mais baixos e leves do que os de sexo oposto (KANAZAWA; SEGAL, 2017).

Dessa forma, a análise dos resultado sugere, em concordância com os recentes achados sobre a produção do leite materno, haver um benefício para crianças do mesmo sexo alimentadas com leite humano de forma progressiva e duradoura, o qual não é visto em gêmeos de sexos diferentes, reforçando a adaptação do leite de acordo com o sexo infantil.

O conteúdo energético do leite materno pode sofrer influência de diversos fatores com base nas diferenças genéticas ou devido a proliferação e/ou

diferenciação das células epiteliais do leite durante a gravidez em um ambiente hormonal específico de cada mãe. Estes fatores podem estar associados ao estado nutricional materno (não relacionado à ingestão alimentar da mãe durante a gravidez), características inatas ou sinais fetais (POWE et al., 2010).

Sendo o leite materno o principal alimento durante a primeira fase da vida das crianças, os padrões alimentares que o envolvem poderiam influenciar no desenvolvimento infantil. Dentre estes, a composição do leite pode indicar modelos da necessidade nutricional da criança não somente de acordo com a idade da mesma, mas também com relação ao sexo de nascimento. Pensando em elucidar esta questão, o estudo mais completo sobre o tema, conduzido em Massachusetts, em coorte transversal, analisou a composição nutricional e o conteúdo energético do leite de 25 voluntárias bem nutridas com seus bebês entre 2 e 5 meses exclusivamente amamentados por leite materno. O estudo teve como objetivo compreender quais características maternas e infantis estão relacionadas com a densidade energética do leite. Além de avaliar a questão gênero e leite materno, também foram coletadas informações a respeito da idade materna, etnia, tipo de parto, histórico e comportamento infantil durante a amamentação, peso ganho durante a gravidez, tamanho dos seios antes e após a gravidez, além de condições médicas existentes, peso da criança ao nascer, data de nascimento, entre outras características que poderiam influenciar na produção do leite.

Um dos resultados mais expressivos encontrados pelo grupo com relação a diferença por sexo é a maior concentração energética do leite de mães cujos bebês são do sexo masculino em 24,68kcal/100ml a mais do que o sexo feminino ( $P < 0,001$ ). Este ponto poderia explicar a diferença de peso ganho, desde o nascimento até o início do estudo, encontrado entre meninos e meninas, respectivamente, 3,72 e 2,96 kg, considerando a ingestão de 194.5 kcal a mais do lado masculino, porém este fator não atingiu significância estatística suficiente ( $P=0,15$ ). Um dos pontos que poderia explicar a densidade energética encontrada seria o maior consumo de leite por parte do sexo masculino, sendo que estes tendem a consumir 8-10% mais leite do que o sexo oposto (POWE et al., 2010). A concentração calórica de gorduras é inversamente proporcional ao preenchimento de leite no seio. Dessa forma, os bebês com crescimento mais rápido tendem a demandar maior quantidade de leite, logo fornecem o estímulo necessário para o aumento da produção deste, assim, esvaziando cada vez mais o leite contido no seio materno a cada mamada. O

aumento do conteúdo calórico do leite produzido por mães de bebês do sexo masculino pode ser causado por um maior taxa de aumento da necessidade de energia no sexo masculino bebês, ponto observado durante o estudo em que estes bebês apresentaram maior ganho de peso do que o sexo feminino.

Outro grupo de pesquisadores, coreanos, seguindo os achados de Powe et al. (2010), analisou, a partir de amostras de leite materno em estágio maduro de 478 mulheres, aos 3 meses de seus bebês exclusivamente amamentados com leite materno, a relação entre a concentração de macronutrientes e alguns fatores materno-infantis que pudessem interferir na composição do leite. Entre os fatores observados estavam a idade materna, tamanho e peso da criança ao nascer, gênero infantil, tipo de parto, cesariana ou vaginal, além de analisar os alguns principais componentes nutricionais como carboidratos, proteínas, lipídios, água e o teor calórico do leite. Ao analisar estes fatores, Hahn et al. (2016), encontrou algumas concordâncias entre características materno-fetais e a composição nutricional do leite, entre eles a relação positiva entre a quantidade de gordura e o parto via cesariana ( $p < 0.001$ ), enquanto o parto vaginal e o sexo feminino mostraram estarem mais relacionado positivamente com a concentração de proteínas no leite ( $p = 0.005$  e  $p = 0.012$ , respectivamente). Além disso, os resultados também apontaram para uma associação positiva entre a maior concentração calórica do leite com o sexo feminino, peso ao nascer e a idade materna no pós parto (respectivamente,  $p = 0.017$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.003$ ).

Outro ponto apresentado pelos dados foi a relação entre o sexo infantil feminino, considerando o masculino como padrão, e a menor concentração de carboidratos no leite ( $p = 0.012$ ) e menor concentração calórica do mesmo ( $p = 0.017$ ). Os autores consideraram este um achado de grande importância, justamente por ser um dos primeiros estudos observacionais relacionando o gênero infantil com a composição alimentar em um espectro nutricional. Durante a pesquisa, mães que deram à luz à meninas tiveram uma diminuição de calorias e carboidratos de 2 a 3 vezes mais do que mães de meninos, porém a razão e o mecanismo desta descoberta ainda não é clara. (HAHN et al., 2016)

A questão a respeito da adaptação do leite materno vai além de um ambiente controlado. Em 1973 Robert Trivers e Dan Willard propuseram a hipótese do investimento parental. Segundo esta, haveria uma seleção natural ao favorecer um

investimento desigual por parte da mãe entre meninas e meninos de acordo com algumas condições maternas e o potencial reprodutivo dos filhos(as) (FUJITA et al., 2012).

A hipótese Trivers-Willard postula que mães em boas condições favorecem o desenvolvimento dos filhos, enquanto as filhas são favorecidas em situações maternas menos abastadas. Segundo os pesquisadores, este comportamento é visto em mamíferos, incluindo seres humanos (FUJITA et al., 2012).

De forma resumida, o potencial reprodutivo difere-se entre os sexos, assim, mães em boas condições, ou seja, aquelas que podem fornecer mais recursos para sua prole, favorecem o sexo masculino, o qual tenderia a atingir uma maior capacidade reprodutiva. Entretanto, em situação de menores recursos, as mães tendem a concentrá-los mais em suas filhas, as quais poderiam escolher um companheiro de status superior, já que os filhos, sem investimento parental suficiente, não seriam capazes de competir de forma adequada por companheiras (FUJITA et al., 2012). O efeito desta teoria pode ser apresentado tanto de forma comportamental quanto biológica, sendo que esta diferença de investimento pode ser vista no leite materno.

A fim de entender melhor a hipótese de Trivers-Willard com relação a variação nutricional do leite materno, Fujita et al. (2012) levantou dados a respeito da concentração de gordura presente no leite de mães em diferentes condições socioeconômicas, já que esta classe de nutrientes é a maior responsável pela concentração calórica do leite, além de vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos, todos indispensáveis para o desenvolvimento e crescimento infantil (FUJITA et al., 2012). Além disso, estudos recentes mostraram que os lipídios são o grupo nutricional mais variável do leite materno, sendo que sua concentração tende a flutuar com o estado nutricional da mãe desde a gravidez até a lactação. (SOSA-CASTILLO *et al.*, 2017). A amostra utilizada no estudo constituiu-se de 83 mulheres da comunidade Ariaal do distrito de Marsabit, norte do Quênia, e seus filhos exclusivamente amamentados com leite materno em diferentes faixas de desenvolvimento até o primeiro ano de idade. Foram coletadas, por meio de um estudo coorte transversal, informações que pudessem estar relacionados com a hipótese testada, como: frequência de amamentação, status socioeconômico, idade materna, paridade, tempo desde o parto, ingestão alimentar de gordura, índice de massa corporal [IMC], composição familiar e filiação à comunidade.

- **Frequência de amamentação:** as mães foram instruídas a informar, a partir de um questionário, a frequência em que amamentavam seus filhos nas últimas 24h, sendo que todas, exceto três mães, informaram que esta seria a frequência típica de alimentação de seus filhos.
- **Concentração de lipídeos:** na manhã seguinte a um jejum noturno, as mães retiraram manualmente amostras de seu leite, congelaram e forneceram à equipe pesquisadora para posterior análise.
- **Sexo infantil e condições socioeconômicas:** a partir de um questionários, as mulheres relataram o sexo de seu bebê, sendo que ao todo foram 51 meninos e 50 meninas. Ainda, a partir de indicadores socioeconômicos adaptados para a situação da população de estudo, as mulheres foram divididas entre baixo e alto SES, *socioeconomic status*.

O modelo Trivers-Willard previa que mães em situações mais abastadas tenderiam a favorecer os filhos do sexo masculino, enquanto o sexo feminino seria privilegiado em situações menos favorecidas, sendo que o estudo teve resultados de caráter biológico, não comportamental, alinhados com o modelo proposto. O modelo estatístico utilizado mostrou uma relação de  $P = 0.014$  entre a situação socioeconômica materna e a concentração de gordura do leite. Além disso, para mães com filhas, foi demonstrada uma relação negativa entre SES e concentração de lipídeos, enquanto SES e o sexo masculino teve uma relação positiva, neste caso, mães economicamente suficientes produzem um leite “mais rico” para meninos em relação às meninas, respectivamente, 2,8 g/dl e 0,6 g/dl. Ponto que é apresentado de forma oposta para mães menos abastadas, 2,6 g/dl para meninas e 2,3 g/dl para meninos.

Outra hipótese testada pelo grupo foi a relação entre SES das mães e a frequência em que amamentavam filhos e filhas, sendo que em situações mais favoráveis, as mães tenderiam a amamentar os meninos com mais frequência, enquanto em situações socioeconômicas mais baixas, meninas seriam mais frequentemente amamentadas. Porém, o modelo estatístico utilizado pelo grupo não mostrou relação entre sexo, SES e a frequência de amamentação ( $P = 0,99$ ). Dessa forma, a frequência de amamentação, aspecto que poderia influenciar na produção do leite, não mostrou ser um fator determinante para interferir na adaptação do valor

nutricional do leite materno de acordo com a situação econômica materna e o sexo infantil. (FUJITA et al., 2012)

A fim de estudar todas as teorias citadas até então a respeito de fatores que podem influenciar na composição do leite materno, no caso, Trivers-Willard e os resultados dos dois principais estudos sobre o tema, encontrados por Powe et al. (2010) e Fujita et al. (2012), um estudo de Quinn (2013) com mulheres filipinas na região de Cebu mostrou não haver relação entre fatores como sexo, frequência de amamentação, situação socioeconômica, os quais foram, anteriormente, associados à adaptação do leite, com a sua composição em si. Foi-se utilizada uma amostra de 103 mães filipinas, as quais amamentavam exclusivamente seus bebês de até 18 meses de idade, sendo que o modelo de avaliação utilizado pelo grupo foi o mesmo já utilizado para teses baseadas em sexo em humanos e primatas. Quinn (2013) utilizou três dos principais resultados encontrados anteriormente como teses:

1. Leite de mães de filhos meninos teria mais gordura e índice calórico
2. As mães com maior renda familiar apresentariam leite com mais gordura e energia para os filhos, enquanto as mães em famílias com rendimentos mais baixos produziram leite com mais gordura e energia para meninas em comparação com meninos.
3. As mães amamentando filhos primogênitos produziram leite com mais gordura e conteúdo energético em comparação a mães amamentando filhas primogênicas ou segundos filhos.

Para tanto, informações demográficas básicas foram coletadas com as mães. Estas incluíram: anos de educação, emprego, composição familiar e bens domésticos a fim de estipular uma média do nível socioeconômico da amostra. Os dados sobre histórias reprodutivas foram coletados em intervalos regulares desde 2003 e o histórico reprodutivo completo também foi disponibilizado pelas mães. Durante as entrevistas domiciliares, dados antropométricos detalhados (altura, peso, dobras cutâneas) foram coletados em mães e bebês. As mulheres também completaram um diário dietético de 24 horas para si mesmas e para os bebês, contando hábitos alimentares, frequência de amamentação e horários. As mães forneceram amostras de seus leites em dois horários do dia: 6 e 10h da manhã, sendo 10 ml após 3 minutos de iniciada a mamada e outra amostra no meio do período de amamentação. A partir das amostras foram quantificados os

macronutrientes e o índice calórico do leite fornecido. O estudo contou com 52 meninos e 51 meninas.

De forma geral, o estudo não encontrou relação estatisticamente significativa entre a composição nutricional do leite, sexo do bebê e a frequência de amamentação ( $p>0,47$  e  $p<0,36$ , respectivamente), ou seja, os resultados não confirmaram a primeira hipótese. Além disso, a interação entre sexo e a ordem de nascimento dos bebês também foi testada (terceira hipótese), sendo que 26 ds 103 mães apresentaram amostra de leite de seus primeiros filhos, 11 meninos e 15 meninas. O restante da amostra já não era mãe de primeira viagem, as quais tinham entre 2 e 6 filhos. Na comparação entre o leite materno entre os sexos de mães experientes e de primeira viagem, também não foram encontrados resultados significativos quanto a composição nutricional com o sexo infantil, frequência de amamentação, situação socioeconômica materna e idade infantil.

Durante a análise da segunda hipótese, as mulheres foram divididas em dois grupos: alto nível socioeconômico e baixo nível socioeconômico, sendo o nível mais bastado continha 18 mães de meninos e 18 mães de meninas, enquanto o menos favorecido continha 33 meninas e 34 meninos. Os resultados encontrados neste grupo estão representados na tabela 4, sendo que a investigação não demonstrou diferenças significativas, e nem padrões de diferenças consistentes entre os aspectos de composição do leite, frequência de amamentação e sexo com a renda materna. De forma geral, este estudo conduzido em Cebu, Filipinas, não demonstrou evidências da adaptação do leite materno de acordo com diversas características materno-infantis, entre elas o sexo da criança.

Uma pequena parte da literatura sugere que a composição do leite materno pode diferir de acordo com o sexo do bebê. Até então, esta relação é evidenciada pelas características nutritivas do leite materno, porém pouco é conhecido sobre as a interferência do sexo infantil em componentes bioativos não nutritivos no leite.

Evidências transversais preliminares sugerem que a glicose, hormônios anabólicos como insulina, hormônios da saciedade, como a leptina e citocinas, IL-6 e TNF- $\alpha$  encontrados no leite humano podem influenciar a o desenvolvimento do tecido gorduroso e a massa corporal em bebês com 1 mês de idade (FIELDS; DEMERATH, 2012).

Com o objetivo de aumentar o breve e limitado conhecimento sobre o leite materno além da visão relacionada a macronutriente, Fields et al (2017) conduziu

um estudo coorte longitudinal com 37 mães de bebês unicamente amamentados com leite materno em seus 1 e 6 meses de idade. A pesquisa, desde a coleta de amostra até condução da análise, deu-se em Oklahoma, Estados Unidos, conduzido de forma que os pesquisadores pudessem responder duas perguntas:

- Quais os papéis o índice de massa corporal materno (IMC) e o sexo infantil desempenham sobre a concentração de glicose, insulina, leptina IL-6 e TNF- $\alpha$  do leite.
- Qual o papel destas substâncias não nutritivas sobre a composição do corpo infantil.

Dessa forma, dosou-se a concentração dos hormônios e adipocitocinas no leite materno no mês 1 e 6 de idade dos bebês a fim de comparar o desenvolvimento da composição corporal infantil com a concentração das substâncias. O estudo demonstrou uma interação significativa entre o IMC materno e o sexo infantil quanto aos níveis de insulina presentes no leite materno ( $p=0,0322$ ), de modo que os níveis do hormônio eram maiores em 224,9% para mães obesas com bebês do sexo feminino do que outras categorias, controlando o estágio de lactação. Para a leptina presente no leite materno, foi encontrada uma associação entre o IMC materno e os níveis do hormônio de 96,5% (intervalo de confiança: 95%,  $p<0,0001$ ). Estes valores foram maiores em 315,1% para mulheres com sobrepeso/obesas em relação a mães com peso dentro do intervalo considerado adequado, controlando fase de lactação e sexo infantil. Interações entre categoria de IMC materna e o sexo infantil com relação a concentração de glicose, TNF- $\alpha$  e IL-6 não foram estatisticamente significativas.

O quadro 1 traz uma visão resumida das evidências apresentadas pelos estudos em humanos citados durante a discussão como objeto de comparação entre a forma em que as pesquisas foram conduzidas, achados e limitações.

**Quadro 1:** Visão geral sobre dimorfismo sexual do leite materno em modelos humanos

Estudo	País	Tamanho da amostra	Método obtenção de dados	Achados	Limitações
<b>Kanawaza; Segal, 2017</b>	Estados Unidos	779 (382 M, 397 F)	Entrevista com os voluntários (gêmeos) e suas mães.	+peso e altura em gêmeos do mesmo sexo amamentados com leite materno	Características ao nascer e informações como prática de esportes e hábitos alimentares.
<b>Powe et al., 2010</b>	Estados Unidos	25	O seio foi esvaziado com bomba de leite (da mãe ou do estudo)	+concentração energéticas (a partir de carboidratos, proteínas e lipídios) para meninos	Tamanho de amostra pequeno, tempo da amostragem e uso de instrumentos de coleta inconsistentes, inconsistência no estágio de lactação da amostragem
<b>Hahn et al., 2016</b>	Coreia do Sul	478 (244 M, 234F)	Amostra coletada durante o dia	+carboidratos e concentração energética para meninas	Inconsistência no tempo de amostragem, falta de informação sobre a dieta materna e antropometria e no estágio de lactação da amostragem
<b>Fujita et al., 2012</b>	Kenia	83 (47M, 36F)	O primeiro leite foi coletado durante a manhã por expressão manual	+lipídeos para meninas apenas para mães com baixo status socioeconômico	Composição não representativa do leite posterior
<b>Quinn, 2013</b>	Filipinas	103 (52M, 51F)	Amostra foi coletada durante a manhã por expressão manual depois de 3 minutos em que o bebê foi amamentado	Nenhuma diferença significativa na composição do leite materno foi encontrada entre meninas e meninos	Composição não representativa do leite anterior, inconsistência no estágio de lactação da amostragem
<b>Fields et al., 2017</b>	Austrália	37 (16M, 21F)	O seio foi esvaziado com bomba de leite	+insulina e leptina para meninas filhas de mães obesas	Tamanho de amostra pequeno

F, sexo feminino; M, sexo masculino; +, maior em comparação com o sexo oposto; -, menor em comparação com o sexo oposto.

Fonte: Almeida, 2021

Evidências de estudos conduzidos com animais sugerem que o dimorfismo sexual é determinante na composição do leite materno. Por exemplo, Hinde (2009) conduziu um estudo com 114 pares de mãe-filho de macacos da espécie *Macaca mulatta*, os quais foram acompanhados entre 2005 e 2007. Dentre esses, havia 52 filhotes machos e 62 fêmeas. Os sujeitos de estudo receberam a mesma alimentação, foram inseridos em grandes grupos sociais intactos, sendo que as mães eram temporariamente retiradas dos mesmos somente para a coleta do leite quando seus bebês tinham entre 3-4 meses de idade, pico da lactação.

Dentre os resultados do estudo, mães de filhotes machos produziram leite mais rico em densidade energética (0,6 kcal/g,  $P = 0,01$ ), porém em menor quantidade com relação às fêmeas (-1,7 g,  $P = 0,009$ ), mesmo a energia disponível do leite (EDA) sendo praticamente a mesma entre os sexos. Além disso, os pesquisadores encontraram uma associação entre o sexo infantil e a primiparidade das mães: a densidade energética do leite de mães de primeira viagem para filhos machos foi 26% maior do que filhas como primeira prole ( $P = 0,009$ ). Por mais que, neste caso, mães de meninas tenham produzido mais leite em quantidade, a análise não foi estatisticamente significativa. Assim como na visão geral do estudo, em primíparas, o EDA manteve-se o mesmo para os sexos, considerando os valores de tolerância. (HINDE, 2009)

O quadro 2 representa uma visão resumida dos estudos em modelos animais citados até então a fim de comparar os resultados encontrados em diferentes espécies.

**Quadro 2:** Visão geral sobre dimorfismo sexual do leite materno em estudos com animais

Espécies		Tamanho da amostra	Idade da prole durante a coleta	Diferença entre os sexos	Estudo
Primatas	Macaco Rhesus ( <i>Macaca mulatta</i> )	106	3-4 meses	+energia e gordura para machos	Hinde, 2007
		114 (62 F, 52M)		-volume e energia para machos	Hinde, 2009
		104 (61F, 43M)		+cálcio para fêmeas	Hinde et al, 2013

<b>Ruminantes</b>	Vaca Holandesa ( <i>Bos taurus</i> )	113,75 (dados a partir dos registros de lactação)	não reportado	+volume para fêmeas	Hinde et al., 2014
	Veado Vermelho ( <i>Cervus elaphus hispanicus</i> )	91 (44M, 47F)	2, 6, 10 e 14 semanas	+volume, proteínas, gordura e lactose para machos	Landete-Catillos et al., 2005
<b>Marsupiais</b>	Canguru ( <i>Macropus giganteus</i> )	91	6-10 meses	+proteínas para machos	Quesnel et al., 2017
	Canguru - Wallaby ( <i>Macropus eugenii</i> )	2 sessões de ordenha: 15 em julho (6 M, 9 F), 11 em outubro (4 M, 7 F)	4-8 meses	+proteínas para machos	Robert; Braun, 2012

F, prole feminina; M, prole masculina; +, maior em comparação com o sexo oposto; -, menor em comparação com o sexo oposto.

Fonte: Almeida, 2021

## 5. DISCUSSÃO

A determinação do mecanismo de ação relacionado à expressão da diferente concentração energética entre os sexos ainda não é clara, tendo sido pouco investigada. Porém, alguns mecanismos alternativos em que essa diferença de concentração nutricional e energética poderia estar baseada incluem a secreção de hormônios pela placenta de acordo com o sexo fetal durante a gravidez, o que poderia contribuir para o desenvolvimento glandular da mama materna. O estudo conduzido Powe et al. (2010) chegou a demonstrar entre seus resultados a mudança do tamanho do seio materno e o sexo infantil, sendo que mães de meninos demonstraram maior crescimento mamário, porém ao relacionar com a densidade energética do leite, o estudo não obteve resultados estatisticamente significantes, o que levanta a possibilidade de que o crescimento do seio materno medeia parcialmente a relação entre sexo infantil e concentração energética e nutricional do leite materno.

Os achados de Hahn et al. (2016), conduzido na Coreia do Sul, corroboram com a premissa de Powe et al. (2010). No caso, Hahn et al. (2016) demonstrou em seu estudo que há uma diferença significativa do conteúdo calórico do leite de meninos e meninas, sendo destas menor do que o sexo oposto, ainda, também

levantou como provável razão maior injeção calórica em 25% por parte de mães de meninos, e a secreção hormonal pela placenta durante a gravidez, a qual, contribui para o desenvolvimento glandular da mama, inclusive seu tamanho, como apontado anteriormente por Powe et al (2010), dessa forma, interferindo na concentração nutricional a compor o leite ali produzido.

Indo de desencontro com os estudos anteriores, Quinn (2013) não entrou, em sua pesquisa com um grupo de mulheres filipinas, os mesmos resultados expressados anteriormente por outro pesquisadores. A não correlação dos resultados abre um leque de questionamentos quanto à forma em que o estudo foi conduzido e características inerentes da amostra, tanto como a cultura em que as mães estão inseridas, localização geográfica e características infantis como peso e tamanho ao nascer. Um dos pontos de atenção entre o estudo de Powe et al (2010), por exemplo, e Quinn (2013) é o peso das crianças ao nascer. A amostra de meninos do primeiro estudo apresentou 1,29 kg a mais do que o sexo oposto, enquanto este tipo de diferença não foi visto no estudo filipino. Quanto maior o tamanho corporal, maior a necessidade energética, assim, meninos no estudo de Powe podem ter um aumento da frequência de amamentação, demandando maior volume de leite ou aumento da densidade energética do alimentos, em comparação com as meninas justamente para atender suas necessidades metabólicas associadas a seu tamanho corporal.

Outro fator divergente com relação a amostragem utilizada pelos dois estudos foi a coleta da amostra de leite. O estudo conduzido em Boston coletou amostras do leite logo pela manhã após um período sem amamentar, enquanto as mulheres filipinas forneceram amostras após 3 minutos do início da mamada e também durante o período de amamentação. Vários estudos presentes na literatura demonstraram que a gordura do leite aumenta com o intervalo entre as mamadas, dessa forma, a amostra obtida por Powe et al (2010) teria o leite de maior concentração lipídica, o que poderia aumentar artificialmente o conteúdo energético da amostra, embora o estudo tenha controlado os intervalos de alimentação.

Porém, durante a discussão de seu estudo, Powe et al (2010) também relacionou a concentração lipídica do leite às mudanças mamárias desde a gravidez até a lactação, o que poderia interferir tanto na produção do leite, de acordo com a expressão hormonal do tecido mamário, quanto a capacidade de armazenamento e concentração do leite ali, ponto não analisado por Quinn (2013).

A comparação entre Fujita et al (2012) e Quinn (2013) também traz outros pontos de atenção quanto à amostra e resultados. As populações estudadas são drasticamente diferentes em vários aspectos, sendo difícil estabelecer um ponto de convergência, já que estudos recentes indicam que as variações individuais nos constituintes do leite convergente, já que estudos recentes indicam que as variações individuais nos constituintes do leite podem refletir características maternas e infantis consistentes com as previsões da evolução das estratégias de investimento dos pais para alimentar os jovens e a evolução das histórias de vida, o que tangencia a realidade regional e cultural também. (ANDREAS et al., 2020)

O estudo conduzido com a população africana Ariaal, testou a hipótese de Trivers-Willard, sendo seus resultados convergentes com a teoria, de forma que mulheres mais favorecidas socioeconomicamente investem mais em seus filhos meninos, enquanto com rendas mais baixas, as meninas eram favorecidas quanto a densidade energética do leite materno. Para Quinn (2013) a hipótese não foi confirmada. Uma discussão que pode ser levantada para elucidar essa diferença é a possível menor variação de sucesso reprodutivo pela prole de Cebu, dessa forma, não haveria ganho evolutivo para as mães filipinas investirem mais em filhos em comparação com as mulheres Ariaal. Dessa forma, a tentativa de achar um padrão para composição do leite materno humano de forma generalizada pode não ser tão realista como estratégias focadas em uma população específica, expressas por meio de diferenças biológicas e comportamentais no investimento reprodutivo.

A composição do leite materno varia entre nutrientes e outras substâncias sem valor nutricional, como hormônios, citocinas e outros compostos bioativos. Baseado na hipótese de dimorfismo sexual do leite materno, Fields et al (2017) traz entre seus achados o maior nível de insulina e leptina em mães em sobrepeso de meninas em 179% relação ao sexo oposto. Esta associação vai de encontro com os achados de Powe et al. (2010), Fujita et al (2012), Hahn et al (2016), entre outros, os quais identificaram em seus estudos o favorecimento de diferentes compostos do leite baseado no sexo infantil, por mais que os achados quanto às características nutricionais e volume do leite não sejam equiparáveis ao estudo de de Fields et al (2017), a literatura existente apoia a hipótese do dimorfismo sexual da composição do leite materno.

Entre as possíveis explicações para os resultados de Fields et al (2017), pode-se reiterar a provável secreção de hormônios pela placenta durante a gravidez,

os quais podem influenciar no desenvolvimento do tecido mamário ou outras estruturas. Além disso, outra alternativa é a estimulação da secreção de insulina no leite por meio de expressões físicas como a maior demanda, aumento/diminuição da pressão de sucção ou algum outro fator desconhecido de acordo com o sexo da criança.

Diversos estudos levantaram a maior concentração de leptina sérica em bebês do sexo feminino com relação ao sexo oposto em diversas faixas etárias infantis, inclusive no momento do nascimento. Este ponto não pode ser explicado por fatores relacionados à mãe, já que a produção de leptina infantil ocorre pelo tecido adiposo da criança ou pela placenta, característica a qual endossa a maior demanda de leite por parte do sexo masculino, já que a leptina tem ação sobre a regulação da ingestão alimentar e gasto energético (TOME et al., 2012).

Tome et al (2012) sugere que meninos tendem a demandar maior produção de leite do que meninas, dessa forma, a diferença entre a quantidade de leptina produzida entre os sexos poderia influenciar neste fator. Porém, segundo os achados de Fields et al (2017), a concentração de leptina no leite materno de mães com sobrepeso/obesas às quais amamentam suas filhas é 315,1% maiores que em mães com peso normal, o que poderia levar a intolerância a leptina por parte das meninas, já que os hormônios do leite materno podem ter repercussões metabólicas de longo prazo para a prole após a exposição do início da vida. (ANDREAS et al., 2014)

Além disso, a concentração de gorduras do leite é inversamente proporcional ao preenchimento (quantidade de leite) do seio materno, ou seja, quanto mais a criança demanda, tanto em quantidade quanto frequência, menos cheio será o seio e mais concentrado em gordura este estará. Este ponto é consistente com o estudo conduzido por Powe et al (2010).

Os resultados em animais mamíferos endossam as conclusões de estudos em humanos. Ao mesmo tempo em que Hinde (2009) sugeriu a maior quantidade de leite para fêmeas e maior concentração energética para machos, estudos outros estudos em primatas mostraram que o leite para fêmeas tinha maior concentração de cálcio (HINDE et al, 2013). Em modelos bovinos, foi demonstrado que as mães produzem consideravelmente mais leite e de maior conteúdo energético para as fêmeas (HINDE et al, 2014).

Evidências de produção específica de leite para diferentes sexos também foram relatadas para outros ruminantes, bem como para marsupiais. Descobriu-se que cangurus do leste selvagem (*Macropus giganteus*), QUESNEL et al, (2017) e wallabies Tammar (*Macropus eugenii*), ROBERT; BRAUN, (2012), produzem leite com maior proteína para a prole masculina, mas mesmo conteúdo de energia e volume para prole de sexo oposto. Da mesma forma, observou-se que mães de veado vermelho ibérico (*Cervus elaphus hispanicus*) produzem maior quantidade de leite com maior teor de energia para bezerros machos, refletido por maior teor de proteína, gordura e lactose. (LANDETE-CATILLEJOS et al., 2009).

## 6. CONCLUSÃO

É possível perceber que alguns estudos contradizem-se quanto a teoria do dimorfismo sexual do leite materno, seja na quantidade produzida para para sexo, ou na concentração de macro e micronutrientes. Dentre os seis estudos conduzidos em humanos citados aqui, cinco apresentam resultados concordantes com a teoria, mesmo com suas limitações e inconsistências quanto a pesquisa com populações diferentes, frequência de amamentação, relação com a alimentação materna, forma de contabilizar a concentração de carboidratos e lipídeos para cada sexo, volume de leite consumido pelo bebê, horário de coleta da amostra, tempo de cada mamada, entre outros. Todos esses fatores podem ter contribuído para que os resultados entre os estudos não fossem alinhados entre si, levando à necessidade de pesquisas mais coesas e padronizadas quanto a informações materno-infantis e métodos de análise.

O metabolismo infantil e sua relação com a lactação ainda é pouco conhecida, deixando uma ampla variedade de perguntas a serem feitas e respondidas pela ciência. Por mais que a compilação dos estudo apresentados não apresente um resultado conclusivo, é possível perceber que há diferença entre o leite materno produzido para meninas e meninos, abrindo, assim, ponte de pesquisa e reflexão quanto às necessidades metabólicas de cada sexo, tanto no ponto de vista da comunidade, por meio de políticas de saúde, quanto industrial, o que poderia levar a proposição de uma nova abordagem de desenvolvimento de fórmulas infantísss, por exemplo, adaptadas para cada sexo.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1- BODE, Lars. **Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama.** 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406618/>. Acesso em: 11 fev. 2021.

2- SOSA-CASTILLO, Elizabeth; RODRÍGUEZ-CRUZ, Maricela; MOLTÓ-PUIGMARTÍ, Carolina. **Genomics of lactation: role of nutrigenomics and nutrigenetics in the fatty acid composition of human milk.** 2017. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/genomics-of-lactation-role-of-nutrigenomics-and-nutrigenetics-in-the-fatty-acid-composition-of-human-milk/03A245B84D99B7C3C07D517014051BB7>. Acesso em: 11 fev. 2021.

3- C.NEVILLE, Margaret; MORTON, Jane; UMEMURA, Shinobu. **Lactogenesis: The Transition from Pregnancy to Lactation.** 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395505702844>. Acesso em: 09 mar. 2021.

4- LEE, Sooyeon; KELLEHER, Shannon L.. **Biological underpinnings of breastfeeding challenges: the role of genetics, diet, and environment on lactation physiology.** 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005964/>. Acesso em: 09 mar. 2021.

5- TRUCHET, Sandrine; HONVO-HOUÉTO, Edith. **Physiology of milk secretion.** 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X17301069?via%3Dihub>. Acesso em: 02 mar. 2021.

6- MACIAS, Hector; HINCK, Lindsay. **Mammary Gland Development.** 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404495/>. Acesso em: 03 mar. 2021.

7- MANDEL, Dror; MIMOUNI, Francis. **The Effects of Biologic and Environmental Determinants on Human Milk Composition.** 2020. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/bfm.2020.0203?journalCode=bfm>.

Acesso em: 22 fev. 2021.

- 8- TOTTMAN, Anna C.; BLOOMFIELD, Frank H.; CORMACK, Barbara E.; HARDING, Jane E.; TAYLOR, Janice; ALSWEILER, Jane M.. **Sex-specific relationships between early nutrition and neurodevelopment in preterm infants.** 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0695-y>. Acesso em: 10 fev. 2021.
- 9- GOLAN, Yarden et al. Genetic and Physiological Factors Affecting Human Milk Production and Composition. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284811/>. Acesso em: 02 mar. 2021.
- 10- MARTIN, Camilia R.; LING, Pei-Ra; BLACKBURN, George L.. **Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula.** 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882692/>. Acesso em: 10 fev. 2021.
- 11- GALANTE, Laura et al. **Sex-Specific Human Milk Composition: The Role of Infant Sex in Determining Early Life Nutrition.** 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165076/>. Acesso em: 24 fev. 2021.
- 12- FUMEAUX, Céline J. Fischer et al. **Longitudinal Analysis of Macronutrient Composition in Preterm and Term Human Milk: A Prospective Cohort Study.** 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683284/>. Acesso em: 05 mar. 2021.
- 13- SAMUEL, Tinu Mary et al. **Nutritional and Non-nutritional Composition of Human Milk Is Modulated by Maternal, Infant, and Methodological Factors.** 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7557356/>. Acesso em: 05 mar. 2021.
- 14- BZIKOWSKA-JURA, Agnieszka et al. **Impact of Infant and Maternal Factors on Energy and Macronutrient Composition of Human Milk.** 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551856/>. Acesso em: 03 mar. 2021.
- 15- DROR, Daphna K; ALLEN, Lindsay H. **Overview of Nutrients in Human Milk.** 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008960/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

- 16- HOSSEINI, Mohammadbagher *et al.* **The Role of Infant Sex on Human Milk Composition.** 2020. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/bfm.2019.0205>. Acesso em: 15 fev. 2021.
- 17- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **CADERNO DE ATENÇÃO BÁSICA, N° 23:** Saúde da Criança: Nutrição Infantil. 1 ed. Brasília: Ms, 2009. 112 p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_crianca\\_nutricao\\_aleitamento\\_alimentacao.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_nutricao_aleitamento_alimentacao.pdf). Acesso em: 10 fev. 2021.
- 18- GILBERTO KAC (Brasil). Universidade Federal do Rio de Janeiro. **Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil 2019 - ENANI:** indicadores de aleitamento materno no brasil. Rio de Janeiro, 2020. 10 p. Disponível em: <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>. Acesso em: 10 fev. 2021.
- 19- ANDREAS, Nicholas; KAMPMANN, Beate; LE-DOARE, Kirsty Mehring. **Human breast milk: A review on its composition and bioactivity.** 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378215001772?via%3Dihub>. Acesso em: 05 fev. 2021.
- 20- BALLARD, Olivia; MORROW, Ardythe L.. **Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors.** 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586783/>. Acesso em: 10 fev. 2021.
- 21- HARDING, Prof Jane e *et al.* **Advances in nutrition of the newborn infant.** 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30552-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30552-4/fulltext). Acesso em: 22 fev. 2021.
- 22- A NOMMSEN, L; A LOVELADY, C; HEINIG, M J; LÖNNERDAL, B; DEWEY, K G. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the darling study. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 457-465, 1 fev. 1991. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/53.2.457>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1989413/>. Acesso em: 22 jul. 2021.
- 23- KULSKI, Jk; HARTMANN, Pe. CHANGES IN HUMAN MILK COMPOSITION DURING THE INITIATION OF LACTATION. **Australian Journal Of Experimental Biology And Medical Science**, [S.L.], v. 59, n. 1, p. 101-114, fev. 1981. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/icb.1981.6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7236122/>. Acesso em: 22 ago. 2021.

- 24- SALMINEN, Seppo. Regulatory Aspects of Human Milk Oligosaccharides. **Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease**, [S.L.], p. 161-170, 2017. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000455400>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346932/>. Acesso em: 23 jul. 2021.
- 25- THAKKAR, Sagar K.; GIUFFRIDA, Francesca; CRISTINA, Cruz-Hernandez; CASTRO, Carlos Antonio de; MUKHERJEE, Rajat; TRAN, Liên-Anh; STEENHOUT, Philippe; LEE, Le Ye; DESTAILLATS, Frédéric. Dynamics of human milk nutrient composition of women from singapore with a special focus on lipids. **American Journal Of Human Biology**, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 770-779, 19 set. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.22446>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105777/>. Acesso em: 09 ago. 2021.
- 26- BALLARD, Olivia; MORROW, Ardythe L.. Human Milk Composition. **Pediatric Clinics Of North America**, [S.L.], v. 60, n. 1, p. 49-74, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23178060/>. Acesso em: 09 ago. 2021.
- 27- HARDING, Jane e; CORMACK, Barbara e; ALEXANDER, Tanith; ALSWEILER, Jane M; BLOOMFIELD, Frank H. Advances in nutrition of the newborn infant. **The Lancet**, [S.L.], v. 389, n. 10079, p. 1660-1668, abr. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30552-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30552-4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443560/>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- 28- KANAZAWA, Satoshi; SEGAL, Nancy L.. Same-sex twins are taller and heavier than opposite-sex twins (but only if breastfed): possible evidence for sex bias in human breast milk. **Journal Of Experimental Child Psychology**, [S.L.], v. 156, p. 186-191, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jecp.2016.11.014>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28081855/>. Acesso em: 10 ago.2021.
- 29- POWE, Camille E.; KNOTT, Cheryl D.; CONKLIN-BRITTAIN, Nancy. Infant sex predicts breast milk energy content. **American Journal Of Human Biology**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 50-54, jan. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.20941>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19533619/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

- 30- FUJITA, Masako *et al.* In poor families, mothers' milk is richer for daughters than sons: a test of Trivers-Willard hypothesis in agropastoral settlements in northern Kenya. **American Journal Of Physical Anthropology**, [S.L.], v. 149, n. 1, p. 52-59, 24 maio 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.22092>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22623326/>. Acesso em: 22 ago. 2021.
- 31- HAHN, Won-Ho; SONG, Joon-Hwan; SONG, Seunghyun; KANG, Nam Mi. Do gender and birth height of infant affect calorie of human milk? An association study between human milk macronutrient and various birth factors. **The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [S.L.], v. 30, n. 13, p. 1608-1612, 19 out. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1219989>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27482600/>. Acesso em: 12 set. 2021.
- 32- TOME, Ma; LAGE, M; CAMINA, Jp; GARCIA-MAYOR, Rv; DIEGUEZ, C; CASANUEVA, Ff. Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery: new revision. **European Journal Of Endocrinology**, [S.L.], p. 655-658, 1 dez. 2012. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1370655>. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/13793723>. Acesso em: 05 ago. 2021.
- 33- QUINN, Elizabeth A.. No evidence for sex biases in milk macronutrients, energy, or breastfeeding frequency in a sample of Filipino mothers. **American Journal Of Physical Anthropology**, [S.L.], p. 0-0, ago. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.22346>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996600/>. Acesso em: 15 set. 2021.
- 34- FIELDS, D. A.; DEMERATH, E. W.. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF- $\alpha$  in human breast milk with infant growth and body composition. **Pediatric Obesity**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 304-312, 10 maio 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00059.x>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3393795/>. Acesso em: 20 set. 2021.
- 35- FIELDS, D.A.; GEORGE, B.; WILLIAMS, M.; WHITAKER, K.; ALLISON, D.B.; TEAGUE, A.; DEMERATH, E.W.. Associations between human breast milk hormones and adipocytokines and infant growth and body composition in the first 6 months of life. **Pediatric Obesity**, [S.L.], v. 12, p. 78-85, 3 fev. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijpo.12182>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28160457/>. Acesso em: 17 set. 2021.
- 36- ANDREAS, Nicholas J. *et al.* Effect of Maternal Body Mass Index on Hormones in Breast Milk: a systematic review. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 115043-0, 23 dez. 2014. Public Library of Science (PLoS).

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115043>. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25536196/>. Acesso em: 20 set. 2021.

37- HINDE, Katie; FOSTER, Alison B.; LANDIS, Lauren M.; RENDINA, Danielle; OFTEDAL, Olav T.; POWER, Michael L.. Daughter dearest: sex-biased calcium in mother's milk among rhesus macaques. **American Journal Of Physical Anthropology**, [S.L.], v. 151, n. 1, p. 144-150, 28 fev. 2013. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.22229>. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446791/>. Acesso em: 20 set. 2021.

38- HINDE, Katherine *et al.* Richer milk for sons but more milk for daughters: sex-biased investment during lactation varies with maternal life history in rhesus macaques. **American Journal Of Human Biology**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 512-519, jul. 2009. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.20917>. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384860/>. Acesso em: 20 set. 2021.

39- HINDE, Katie *et al.* Holsteins Favor Heifers, Not Bulls: biased milk production programmed during pregnancy as a function of fetal sex. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 2, 3 fev. 2014. Public Library of Science (PLoS).  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086169>. Disponível em:  
<https://core.ac.uk/download/pdf/28947705.pdf>. Acesso em: 21 set. 2021.

40- QUESNEL, L.; MACKAY, A.; FORSYTH, D. M.; NICHOLAS, K. R.; FESTA-BIANCHET, M.. Size, season and offspring sex affect milk composition and juvenile survival in wild kangaroos. **Journal Of Zoology**, [S.L.], v. 302, n. 4, p. 252-262, 23 mar. 2017. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jzo.12453>. Disponível em:  
<https://zslpublications.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jzo.12453>. Acesso em: 21 set. 2021.

41- ROBERT, Kylie A. *et al.* Milk Composition during Lactation Suggests a Mechanism for Male Biased Allocation of Maternal Resources in the Tammar Wallaby (*Macropus eugenii*). **Plos One**, [S.L.], v. 7, n. 11, p. 51099, 30 nov. 2012. Public Library of Science (PLoS).  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051099>. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23226470/>. Acesso em: 21 set. 2021.

42- LANDETE-CASTILLEJOS, Tomás *et al.* Maternal quality and differences in milk production and composition for male and female Iberian red deer calves (*Cervus elaphus hispanicus*). **Behavioral Ecology And Sociobiology**, [S.L.], v. 57, n. 3, p. 267-274, 28 set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00265-004-0848-8#citeas>. Acesso em: 21 set. 2021.



**29 de Outubro 2021**

Data e assinatura do aluno(a)



**29 de Outubro 2021**

Data e assinatura do orientador(a)