

ARTIGO ORIGINAL

# Obesidade materna e suas repercussões sobre a melatonina e o cortisol no leite materno e colostro humano

## *Maternal obesity and its repercussions on melatonin and cortisol in breast milk and human colostrum*

Vitória Andrade Rodrigues Moreira<sup>a</sup>, Luiz Carlos de Abreu<sup>a</sup>, Janaína Paula Costa da Silva<sup>a</sup>, Gabrielle do Amaral Virginio Pereira<sup>a</sup>, Norrayne Nascimento Lyrio Pereira<sup>a</sup>, Ramona Dutra Uliana<sup>a</sup>, Ruth Paganini Rodrigues<sup>a</sup>, Míriam Carmo Rodrigues Barbosa<sup>a</sup>, Tamires dos Santos Vieira<sup>a</sup>, Tassiane Cristina Morais<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Grupo de Pesquisa sobre Aleitamento Materno – Centro Universitário FMABC, Universidade Federal do Espírito Santo, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória EMESCAM

**Autor correspondente**

tassiane.morais@emescam.br

Manuscrito recebido: maio 2022

Manuscrito aceito: março 2023

Versão online: agosto 2023

**Orcid dos autores:**

Vitória Andrade Rodrigues Moreira: 0009-0005-3427-8371

Luiz Carlos de Abreu: 0000-0002-7618-2109

Janaína Paula Costa da Silva: 0000-0003-3801-6967

Gabrielle do Amaral Virginio Pereira: 0000-0002-5069-0762

Norrayne Nascimento Lyrio Pereira: 0000-0002-5265-4546

Ramona Dutra Uliana: 0000-0002-5208-0642

Ruth Paganini Rodrigues: 0000-0002-4218-6208

Míriam Carmo Rodrigues Barbosa: 0000-0002-7868-572X

Tamires dos Santos Vieira: 0000-0002-3899-3664

Tassiane Cristina Morais: 0000-0002-5101-2883

**Resumo**

**Introdução:** evidências científicas enfatizam que disrupções cronobiológicas podem promover a obesidade por mecanismos envolvendo ação de importantes hormônios marcadores do ritmo circadiano: a melatonina e cortisol. Estes hormônios estão presentes no colostro humano e representam importante mecanismo de proteção materno infantil frente à obesidade e infecções infantis, devido à intensa interação entre mãe e filho durante a gravidez e amamentação. Assim, os hormônios melatonina e cortisol presentes no colostro humano representam promissores candidatos para fornecer resultados com capacidade de aplicação clínica e de embasamento de futuras estratégias de intervenção com enfoque na redução da obesidade e de infecções neonatais. Entretanto, são escassos os estudos na literatura sobre o tema.

**Objetivo:** analisar as repercussões da obesidade materna sobre os níveis e as ações da melatonina e do cortisol no colostro e leite materno.

**Método:** foi realizada uma revisão sistematizada da literatura científica seguindo as recomendações do protocolo Prisma. Foram pesquisados artigos originais, publicados em inglês, nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs e Scopus. Não houve restrição quanto ao ano de publicação.

**Resultados:** foram identificados 37 artigos nas bases de dados pesquisados, 15 artigos foram excluídos por estarem duplicados, após aplicação do critério de inclusão e exclusão apenas 5 estudos tiveram relação ao tema, sendo 2 estudos abordando sobre melatonina e 3 pesquisas que analisaram o cortisol. Esta revisão mostrou que a melatonina está elevada em colostro de obesas e para este grupo ela possui potencial de restaurar atividade de fagócitos e de elevar a proliferação de linfócitos. Os estudos sobre o cortisol ilustraram que os níveis deste hormônio no leite materno não foram alterados pela obesidade materna.

**Conclusão:** o aleitamento materno deve ser encorajado para todos os públicos, assim como mais pesquisas originais devem ser desenvolvidas para descrever os mecanismos protetores do colostro e leite materno.

**Palavras-chave:** colostro, cortisol, leite materno, melatonina, obesidade.

**Suggested citation:** Moreira VAR, Abreu LC, Silva JPC, Pereira GAV, Pereira NNL, Uliana RD, Rodrigues RP, Barbosa MCR, Vieira TS, Morais TC. Maternal Obesity and its repercussions on melatonin and cortisol in breast milk and human colostrum. *J Hum Growth Dev.* 2023; 33(2):277-285. DOI: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v33.14580>

## Síntese dos autores

### Por que este estudo foi feito?

Frente à crescente prevalência de obesidade na mulher, os pesquisadores investigaram, na literatura científica, possíveis alterações e efeitos da melatonina e do cortisol do colostro e leite humano oriundos de gestação implicada por obesidade materna. Esse entendimento pode nortear estratégias de enfrentamento da própria obesidade, além de fortalecer a amamentação. Há ausência de informação na literatura científica sobre os níveis de cortisol no colostro de obesas e os mecanismos de ação deste hormônio sobre componentes celulares oriundos do colostro ou leite materno de mulheres com gestação impactada com obesidade.

### O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Analisaram-se as repercussões da obesidade materna sobre os níveis e as ações da melatonina e do cortisol no colostro e leite materno, segundo resultados divulgados na literatura científica. Para esta revisão foram extraídos artigos científicos das bases de dados: PubMed, Medline, Lilacs e Scopus em 17 de fevereiro de 2023, utilizando-se os descritores: Obesity; Colostrum; Breast Milk; Melatonin; Cortisol. As conclusões são baseadas em 5 artigos científicos, que restaram após as etapas de identificação, triagem e elegibilidade. Sobre a melatonina, observou-se níveis elevados deste hormônio no colostro de mães obesas e, para este grupo em especial, que existe um potencial de restaurar a atividade funcional de fagócitos do colostro, assim como, de aumentar a proliferação de linfócitos. Quanto ao cortisol, foi descrito que o índice de massa corporal ou a obesidade materna não alteram os níveis deste hormônio no leite materno.

### O que essas descobertas significam?

Esta revisão mostrou que a melatonina se encontra em maior concentração no colostro de mulheres obesas e possui potencial de restaurar a atividade funcional de fagócitos do colostro em nível similar ao grupo eutrófico, assim como aumenta o índice de proliferação de linfócitos. Além disso, a obesidade materna não influenciou as concentrações do cortisol no leite humano. Diante de poucos estudos sobre melatonina e cortisol no colostro humano oriundos de gestação de mulheres com obesidade, ressalta-se a necessidade de mais pesquisas experimentais e observacionais sobre os respectivos hormônios no leite humano extraído nos primeiros dias após o nascimento.

### Highlights

Há indicação de que a melatonina se encontra elevada em colostro de obesas e, para este grupo em especial, ela tem potencial de restaurar a atividade funcional de fagócitos do colostro, assim como, de aumentar a proliferação de linfócitos.

A melatonina se encontra em maior concentração em colostro de obesas e possui potencial de restaurar a atividade funcional de fagócitos do colostro em nível similar ao grupo eutrófico, assim como aumentou o índice de proliferação de linfócitos.

A obesidade materna não influenciou as concentrações do cortisol no leite humano.

Em um estudo incluído nesta revisão que teve como objetivo de determinar a influência de fatores biológicos e sociodemográficos maternos e infantis sobre os níveis de hormônios glicocorticóides do leite humano, os autores relataram que, apesar do nível de cortisol ter sido similar no leite do grupo eutrófico em mulheres com sobrepeso e obesas, os níveis de cortisona foram significativamente mais elevados em mulheres com peso normal e houve uma forte correlação positiva entre níveis de cortisona e cortisol do leite humano.

Entender as alterações e os efeitos da melatonina e do cortisol do colostro e leite humano oriundos de gestação implicada por obesidade podem proporcionar conhecimento que servirão como norteadores para a construção de novas biotecnologias que mimetizem os mecanismos de proteção materno-infantil e possam ser utilizados como estratégias de enfrentamento da própria obesidade, além de fortalecer à amamentação.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de Saúde Pública que afeta países de alta, média e baixa renda e continua em crescimento no mundo. Por se tratar de doença crônica e inflamatória, suas repercussões sobre o equilíbrio saúde-doença exigem intervenção dos profissionais de saúde com vista a reduzir seus efeitos deletérios sobre o organismo e redução da qualidade de vida da população.

De acordo com a Organização Mundial Da Saúde (2023), a obesidade está crescendo em porções epidêmicas. Mundialmente, mais de 1 bilhão de indivíduos são obesos, entre estes, 650 milhões são adultos, 340 milhões são adolescentes e 39 milhões são crianças, afetando países de alta, média e baixa renda<sup>1</sup>.

Sabe-se que o excesso de peso aumenta o risco para o desenvolvimento de muitas doenças, tais como: asma, distúrbios musculoesqueléticos e do sono, diabetes mellitus do tipo 2, disfunções hepáticas e renais, doenças cardiovasculares, infertilidade e vários tipos de câncer (câncer de mama, de endométrio, de vesícula biliar, de ovário, próstata, rim, fígado e colón)<sup>1-4</sup>. Além disso, indivíduos obesos também apresentam 3 vezes mais chances de serem hospitalizados em caso de COVID-19<sup>1</sup>.

Trata-se de um problema de complexa resolução devido a ampla etiologia do excesso de peso que envolvem fatores genéticos, fisiológicos, culturais, políticos, socioeconômicos<sup>5,6</sup> e ambientais, como temperatura<sup>7</sup>, pluviosidade<sup>8</sup> e luminosidade<sup>9</sup>.

A obesidade é prevenível e a chave para a prevenção é agir cedo, até mesmo antes da concepção do bebê. Uma nutrição adequada durante a gravidez e o aleitamento materno representam ações importantes para a redução da obesidade<sup>1</sup>. O aleitamento materno por um período de 6 meses ou mais, mesmo na presença da obesidade materna, contribui para diminuição do risco do desenvolvimento de excesso de peso da prole na infância<sup>10</sup>. Assim, a promoção ao aleitamento materno deve ser incluída em ações de Saúde Pública com enfoque na redução dos impactos da obesidade<sup>1,10</sup>.

A gestação que evolui com a obesidade ou com suas repercussões sobre a gestante e a prole promove alterações nos constituintes bioquímicos, imunológicos e hormonais do colostro<sup>11-13</sup> e em níveis hormonais, dentre eles o da melatonina.

O hormônio melatonina é produzido, majoritariamente, pela glândula pineal, possuindo funções fisiológicas sobre o controle temporal dos ritmos circadianos, tem ação na manutenção da homeostase energética e nos mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o desenvolvimento e manutenção da obesidade e síndrome metabólica, bem como promove influência na secreção de adipocinas<sup>14-17</sup>.

Por sua vez, o colostro possui componente ativo do hormônio melatonina e ao ser disponibilizado ao recém-nascido, via amamentação, desempenha um papel

importante na sincronização dos ritmos biológicos do dueto mãe-filho e aumenta a atividade dos fagócitos do colostro, potencializando sua ação de proteção do recém-nascido aos patógenos causadores de infecções<sup>18-20</sup>.

Em colostros de mulheres obesas, a melatonina está em concentrações elevadas quando comparadas ao colostro de mulheres eutróficas. Logo, como efeito direto ao lactente há elevação da atividade protetora dos fagócitos, sendo esse efeito reconhecido como possível mecanismo de proteção materno-infantil frente à obesidade<sup>13</sup>. Assim, a melatonina materna parece corroborar para o desenvolvimento do ritmo circadiano da prole, proporcionando efeitos protetores a uma gama de condições humanas, como a obesidade e desregulação metabólica<sup>21</sup>.

A melatonina, portanto, é importante hormônio presente no colostro, porém apresenta flutuações de acordo com o período circadiano (claro/escuro) ao longo do dia, sendo influenciada por fatores abióticos. Essa ação abiótica não é exclusividade do hormônio melatonina, pois há evidências metabólicas e fisiológicas de que outros hormônios também estão altamente correlacionados com o sono e a ritmicidade circadiana, dentre eles o cortisol<sup>22</sup>.

O cortisol é o principal hormônio glicocorticóide circulante, sendo produzido pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que é um dos principais sistemas neuroendócrinos associado a resposta de estresse, que na forma crônica, combinado ao balanço energético positivo (retroalimentação positiva), corrobora para o aumento do risco de obesidade<sup>23</sup>.

Os níveis elevados de cortisol estão associados à obesidade<sup>24,25</sup>, entretanto, indivíduos obesos também podem apresentar níveis normais desse referido hormônio<sup>26,27</sup>.

Para a criança o cortisol é essencial para o desenvolvimento dos ritmos biológicos. Após o nascimento, durante a lactação o cortisol pode ser transferido para o lactente via amamentação, proporcionando uma sincronização entre os períodos diurno e noturno<sup>28</sup>.

O cortisol também está envolvido em processos inflamatórios das células do colostro e contribui significativamente para a resposta imunológica<sup>29</sup>. Assim, a transferência passiva do cortisol auxilia na proteção imunológica via aleitamento na presença de microrganismo, através da sua capacidade moduladora da atividade funcional de fagócitos do colostro<sup>30</sup>.

É possível que a melatonina e o cortisol presentes no colostro e leite materno representem para o lactente um mecanismo de proteção materno-infantil frente tanto ao desenvolvimento de obesidade, como de infecções. Logo, entender as alterações e os efeitos da melatonina e do cortisol do colostro e leite humano oriundos de gestação, implicada por obesidade, podem proporcionar conhecimento que servirão como norteadores para a construção de novas biotecnologias que mimetizem os mecanismos de proteção materno-infantil e possam ser utilizados como estratégias de enfrentamento da própria obesidade, além de fortalecer à amamentação.

Assim, o objetivo é analisar as repercussões da obesidade materna sobre os níveis e as ações da melatonina e do cortisol no colostro e leite materno.

## ■ MÉTODO

Trata-se de estudo do tipo revisão sistematizada, dirigido a partir do referencial protocolar do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses” (PRISMA)<sup>31</sup>, porém não se caracterizando como revisão sistemática por não esgotar todas as bases de indexação de periódicos no momento da seleção dos artigos.

Utilizou-se a estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” - desfecho), sendo que se definiram os iniciais da sigla pura da seguinte maneira:

- P: mulheres obesas; I: medidas de níveis hormonais ou da ação dos hormônios cortisol e melatonina no colostro ou leite materno, C: colostro ou leite materno de eutróficas e O: relação da obesidade materna em níveis de cortisol ou melatonina ou sob a ação destes hormônios em componentes celulares do colostro de obesas.

Logo, foram incluídos no estudo artigos científicos originais, disponíveis na íntegra, publicados na língua inglesa até a data de 31 de janeiro de 2023 que abordaram a temática proposta e sendo excluídos os artigos de revisão da literatura e aqueles duplicados nas bases ou em idiomas diferentes.

A busca sistematizada da literatura foi realizada nas bases de dados online: PubMed, Medline, Lilacs e Scopus em 17 de fevereiro de 2023, com o uso dos seguintes descritores e operador booleano: Obesity AND Cortisol AND Colostrum; Obesity AND Cortisol AND Breast Milk; Obesity AND Melatonin AND Colostrum; Obesity AND Melatonin AND Breast Milk.

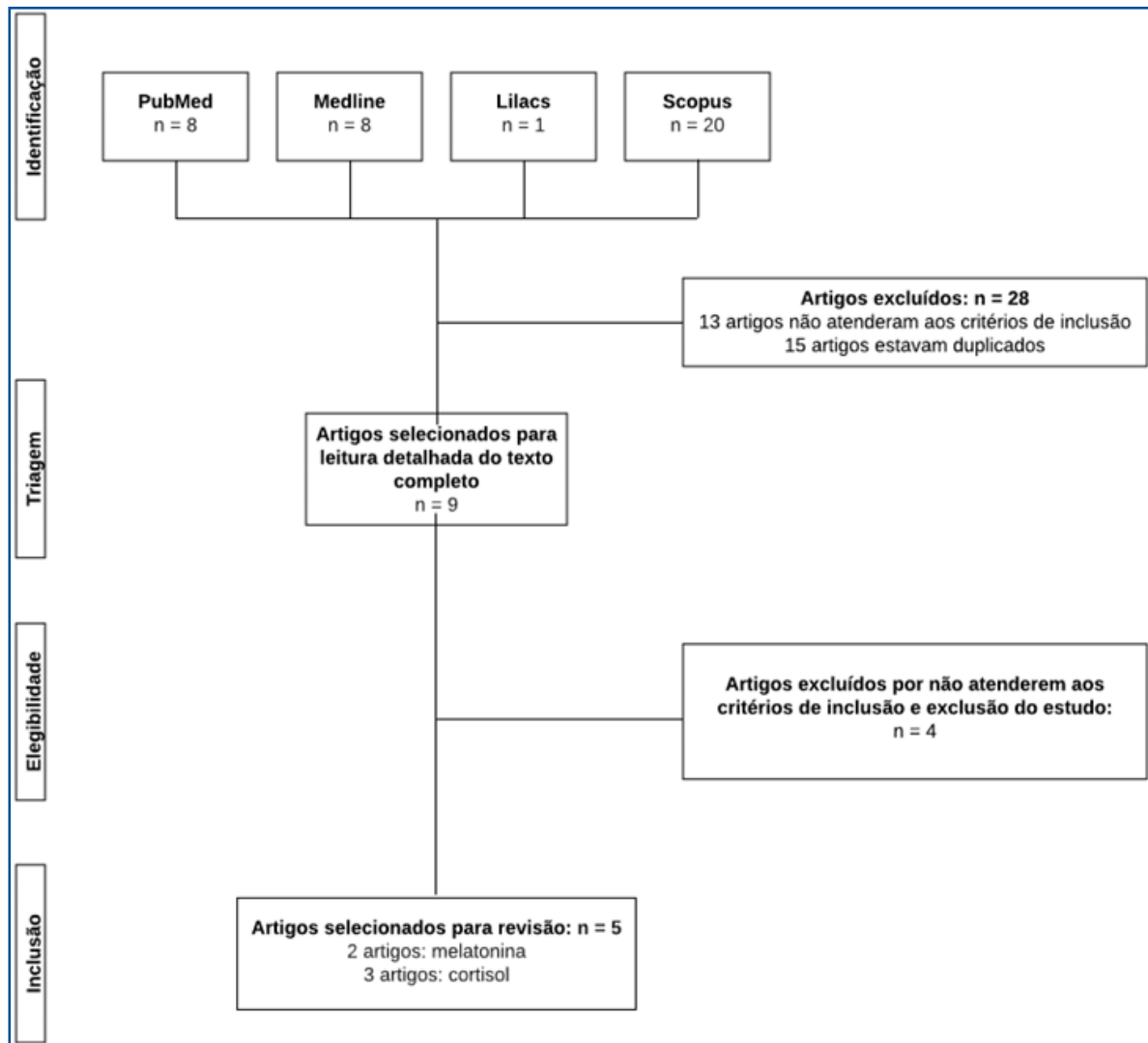
Inicialmente, foram excluídos os artigos duplicados com o auxílio do programa Zotero. Ao final desta etapa, foi realizada uma triagem com a leitura inicial dos títulos. Trabalhos não relacionados ao tema foram excluídos. Em seguida, foi efetuado uma leitura dos resumos dos artigos selecionados, posteriormente foi realizada a leitura detalhada dos artigos, todos os artigos que não se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão foram excluídos desta revisão (Figura 1).

## ■ RESULTADOS

Foram identificados 37 artigos nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs e Scopus. Entre estes 15 artigos foram excluídos por estarem duplicados. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 5 artigos foram incluídos nesta revisão, sendo que 2 artigos abordaram sobre a melatonina e 3 estudos analisaram o cortisol, como ilustrado na Figura 1.

Os artigos incluídos na pesquisa são descritos na Tabela 1, sendo que um estudo descreveu os níveis de melatonina em colostros de obesas, dois estudos relataram as ações deste hormônio em células do colostro de obesas.

Em relação ao cortisol três estudos descreveram que os níveis de cortisol não sofreram alteração em colostro de mulheres obesas, nenhum estudo avaliou a ação do cortisol nos componentes celulares do colostro ou leite humano em função da obesidade materna (Tabela 1).



**Figura 1:** Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura científica.

**Tabela 1:** Estudos incluídos na revisão, distribuídos segundo autor e data, objetivo, tipo de estudo, amostra utilizada e desfechos.

Autor / Data	Desfecho
Pereira <i>et al.</i> , (2023) <sup>32</sup>	<p>Estudo transversal com análises laboratoriais de 52 amostras de colostro (26 obesas e 26 eutróficas), com objetivo de analisar as repercussões da obesidade materna sobre a proliferação de linfócitos do colostro humano e os mecanismos intracelulares de modulação de linfócitos na presença de adiponectina, leptina e melatonina. A melatonina restaurou a proliferação de linfócitos a um nível semelhante ao grupo eutrófico, com redução dos níveis de cálcio intracelular e de apoptose.</p> <p>Proliferação de linfócitos no colostro foi elevada no grupo com sobrepeso após estimulação com adiponectina, leptina e melatonina. Grupo eutrófico apresentou ação anti-inflamatória, atividade proliferativa limitada, diminuição dos níveis de cálcio intracelular e menor taxa de apoptose. Achados fortalecem a hipótese de que o aleitamento materno beneficia a saúde da mãe e da criança, reduzindo o peso corporal, controlando o processo inflamatório e reduzindo as infecções infantis.</p> <p>Estudo indicou que os hormônios adiponectina, leptina e melatonina alteraram a atividade proliferativa dos linfócitos do colostro de diferentes maneiras, conforme o IMC pré-gestacional, sugerindo que a modulação dos linfócitos do colostro humano se dá pelo controle das concentrações dos hormônios e por possíveis diferenças na expressão de receptores nessas células.</p>

**Continuação - Tabela 1:** Estudos incluídos na revisão, distribuídos segundo autor e data, objetivo, tipo de estudo, amostra utilizada e desfechos.

Autor / Data	Desfecho
Morais <i>et al.</i> , 2019 <sup>13</sup>	<p>Estudo transversal com análises laboratoriais do colostro de 50 mulheres obesas e 50 eutróficas, com objetivo de analisar os efeitos da melatonina sobre os fagócitos mononucleares do colostro de mulheres com obesidade pré-gestacional. Células do colostro de obesas apresentaram menor índice de fagocitose em células mononucleares do colostro, mas a melatonina teve o potencial de restaurar a atividade funcional desses fagócitos a níveis similares aos do colostro de eutróficas.</p> <p>Colostro do grupo obeso apresentou maiores concentrações de melatonina, fagócitos mononucleares com menor taxa de fagocitose e liberação de espécies reativas de oxigênio, e aumento na liberação de cálcio intracelular. Tratamentos com melatonina restauraram a taxa de fagocitose e reduziram a liberação de cálcio intracelular e o índice de apoptose. Melatonina pode prevenir o dano celular nas células do colostro de mulheres obesas por meio de sua ação antioxidante, podendo representar um mecanismo de proteção materna contra a obesidade infantil.</p> <p>Primeiro estudo a descrever as concentrações de melatonina no colostro em mulheres com obesidade pré-gestacional.</p>
Vass <i>et al.</i> , 2020 <sup>33</sup>	<p>Estudo transversal com análises laboratoriais de 57 amostras de leite materno (26 doadoras com bebê pré-termo e 31 com bebês a termo), com objetivo de investigar possíveis diferenças nas concentrações de insulina, leptina, cortisol, testosterona e progesterona entre o leite de puérperas que tiveram bebê pré e a termo, e examinar se a pasteurização afeta os níveis desses hormônios. O nível de cortisol não foi influenciado pelo índice de massa corporal materno.</p> <p>Composição hormonal do leite é afetada pela pasteurização Holder e pela obesidade materna. Leite pasteurizado doado, comparado ao não pasteurizado, diminui significativamente a ingestão de leptina e aumenta a ingestão de cortisol.</p> <p>Estudo destacou diferenças importantes no fornecimento de leptina e cortisol a bebês prematuros com base na origem do leite, com implicações no processamento do leite materno e nas diretrizes de alimentação.</p>
Lindberg <i>et al.</i> , ,2021 <sup>34</sup>	<p>Estudo de coorte com 340 doadoras de leite materno (32 obesas antes da gestação), com objetivo de identificar os fatores associados aos níveis de cortisol do leite humano a 2 meses após o parto. A obesidade materna não foi determinante para alteração significativa nos níveis de cortisol no leite materno.</p> <p>Paridade e estação do ano podem ser fatores importantes a serem controlados ao examinar o cortisol do leite humano. Associações mais fortes foram relacionadas às características maternas e da amostra, e não ao sofrimento socioeconômico e psicossocial, o que pode estar relacionado ao fato de o estudo ter sido conduzido em uma população de baixo risco. Estudo detectou uma associação forte entre estação do ano e cortisol do leite humano, sendo maior o cortisol observado em amostras coletadas no verão.</p>
Pundir <i>et al.</i> , 2019 <sup>35</sup>	<p>Estudo de coorte com 650 doadoras de leite materno (186 com sobrepeso ou obesas), com objetivo de determinar a influência de fatores biológicos e sociodemográficos maternos e infantis sobre os níveis de hormônios glicocorticóides do leite humano. Níveis de cortisol no leite foram similares entre os grupos. Níveis de cortisona foram significativamente maiores em mães com peso normal.</p> <p>Concentrações de hormônios glicocorticóides são influenciadas por peso, nascimento prematuro e status educacional materno, sugerindo o possível papel das influências biológicas e sociais maternas na composição hormonal do leite. Não houve influência dos padrões de alimentação nos glicocorticóides do leite. Análises adicionais são necessárias para explorar completamente a relação com as medidas de estresse materno, incluindo o status de glicocorticoide da mãe.</p> <p>Primeiro estudo a investigar o impacto dos parâmetros da composição corporal materna no perfil de glicocorticóides do leite, também sendo pioneiro em mostrar o efeito de fatores sociais e psicológicos maternos nos níveis de cortisol e cortisona no leite.</p>

## DISCUSSÃO

A revisão da literatura forneceu resultados que indicam que a melatonina se encontra elevada no colostro de mulheres obesas e, para este grupo em especial, ela tem potencial de restaurar a atividade funcional de fagócitos do colostro, assim como, de aumentar a proliferação de linfócitos. No que tange o cortisol, foi descrito que o índice de massa corporal ou obesidade materna não alteram os níveis deste hormônio no leite materno. Há ausência de informação na literatura científica sobre os níveis de cortisol no colostro de obesas e os mecanismos de ação deste hormônio sobre componentes celulares oriundos do colostro ou leite materno de mulheres com gestação impactada com obesidade.

### Melatonina e obesidade materna

Os dados sobre obesidade materna e melatonina do colostro ou leite humano são escassos na literatura científica. Apenas um estudo brasileiro descreveu os níveis de melatonina no colostro de mulheres obesas. Segundo os autores, no colostro coletado no período diurno, os níveis de melatonina foram mais elevados no grupo obesidade do que o grupo eutrófico<sup>13</sup>.

Ressalta-se que o observado no colostro é diferente do que ocorre no sangue, estudos ilustram que na presença da obesidade há uma redução nos níveis séricos de melatonina<sup>16, 36, 37</sup>. Ademais, outros estudos relatam que a restituição dos níveis de melatonina proporciona efeitos benéficos no perfil de lipídios, na acumulação de lipídios hepáticos e na obesidade<sup>38-43</sup>.

Desta forma, é possível que este índice mais elevado de melatonina no colostro encontrado pelos autores<sup>13</sup> represente um mecanismo benéfico do colostro para promover efeitos protetores ao lactente, frente à obesidade. Entretanto, mais estudos sobre o tema precisam ser desenvolvidos, dado que o estudo apresenta algumas limitações. A referida pesquisa analisou uma amostra de uma região específica e apenas o colostro no período diurno, sem levar em considerações possíveis interrupções circadianas que podem existir decorrente da obesidade.

A melatonina para a saúde materno-infantil também ilustrou um importante papel imunomodulador de células mononucleares do colostro que são fundamentais para proteção do lactente frente a infecções e desenvolvimento da resposta imunológica, como fagócitos<sup>13</sup> e linfócitos<sup>32</sup>. Sabe-se que, no colostro de mulheres obesas, os fagócitos mononucleares podem apresentar uma atividade funcional reduzida<sup>13</sup>, e os níveis de linfócitos T e TCD4+ e o índice de proliferação de linfócitos totais também estão reduzidos<sup>32</sup>.

É imprescindível destacar que estas alterações em células não significam que o colostro de mulheres obesas têm menos potencial protetor, dado que in natura estas células também estão imersas em um meio com inúmeros bioativos moduladores, inclusive a melatonina<sup>13</sup>. A melatonina em fagócitos mononucleares do colostro de obesas têm potencial de restaurar atividade celular em nível similar ao verificado em colostro de mulheres eutróficas<sup>13</sup>. Nos linfócitos, a melatonina, assim como importantes adipocinas como leptina e adiponectina, modula os linfócitos do colostro, aumentando o índice de proliferação destas células, com cálcio intracelular e índice de apoptose<sup>32</sup>.

Dentro deste contexto, observa-se que compreender as variações dos níveis de melatonina e suas ações no colostro humano é fundamental para entendermos os mecanismos biológicos de proteção do colostro frente às repercussões da gestação impactada pela obesidade materna, como forma de proteção ao lactente. Este conhecimento, que tem potencial de aplicação clínica, destaca a melatonina como um alvo muito promissor para ser utilizada como intervenção frente ao controle do peso corporal e das doenças metabólicas associadas à obesidade.

### Cortisol e obesidade materna

Os resultados dos estudos incluídos nesta revisão que trouxeram análises sobre o cortisol indicaram que o excesso de peso materno não foi determinante para alterar os níveis de cortisol no leite materno<sup>33-35</sup>. Entretanto, no sangue, alguns estudos indicam níveis elevados deste hormônio em obesos<sup>24, 25</sup>, enquanto outros descrevem níveis normais<sup>26, 27</sup>.

O número escasso de pesquisas sobre o tema contribui para estas diferenças encontradas em cada estudo. Além do mais, os estudos utilizam tipos diferentes de avaliação para o cortisol, os níveis séricos de cortisol em isolado são um marcador precário, pois eles não representam o nível real de hormônio disponível para a célula, nem consideram suas flutuações fisiológicas, tanto as variações circadianas, como as oriundas do tipo resposta ao estresse (agudo ou crônico)<sup>44</sup>.

Em um estudo incluído nesta revisão que teve como objetivo de determinar a influência de fatores biológicos e sociodemográficos maternos e infantis sobre os níveis de hormônios glicocorticóides do leite humano, os autores relataram que, apesar do nível de cortisol ter sido similar no leite do grupo eutrófico e mulheres com sobrepeso e obesas, os níveis de cortisona foram significativamente mais elevados em mulheres com peso normal e houve uma forte correlação positiva entre níveis de cortisona e cortisol do leite humano<sup>35</sup>.

Cabe destacar que o cortisol é transformado em cortisona por meio de enzimas, como a enzima 11 $\beta$ -HSD2, que transforma o cortisol (ativo) em cortisona (inativa). Essas enzimas são alvos potenciais para o tratamento da obesidade e síndrome metabólica<sup>27, 45, 46</sup>.

O cortisol pode ser absorvido pelo trato gastrointestinal e afetar o desenvolvimento dos órgãos, assim como a adaptação pós-natal, por meio da circulação. Ele possui importante ação para o desenvolvimento infantil<sup>33</sup>.

A exposição do cortisol no leite materno esteve associada a menor percentil de índice de massa corporal absoluto aos 2 anos de idade e protege os lactentes do sexo feminino contra ganhos rápidos de índice de massa corpórea, sugerindo que a exposição precoce ao hormônio pode propiciar proteção contra a obesidade posterior e indicar fenótipos mais altos e magros<sup>47</sup>. Evidenciando assim, a importância do cortisol para o desenvolvimento do lactente.

Outro achado relevante ilustrado na literatura é que as concentrações de cortisol podem não sofrer alterações decorrentes da pasteurização do leite<sup>33</sup>, mas partos prematuros corroboram para elevação deste hormônio<sup>33, 35</sup>,

outros fatores importantes que alteram o cortisol são o horário do dia e os estágios de maturação do leite (colostro, leite de transição ou leite maduro)<sup>28</sup>.

Nesse sentido, observam-se algumas limitações nos estudos incluídos nesta revisão, visto que não consideram a influência da obesidade materna e do cortisol nos diferentes estágios de maturação do leite e a cronobiologia, embora tenham trazidos resultados relevantes para preencher as lacunas existentes na literatura científica.

### Limitação do estudo

A limitação deste estudo está relacionada ao número reduzido de estudos incluídos nesta revisão sistemática (n=5). Todos os estudos traziam amostras que eram representativas de uma população regional, de diferentes localidades. No entanto, não consideraram a influência da cronobiologia, seja em relação ao horário do dia em que a coleta foi realizada, ou dos diferentes estágios de maturação do leite humano, fato que, em conjunto, corrobora para

dificuldades de generalização dos dados. Mas, mesmo com a limitação, trata-se de uma temática atual, com potencial de aplicação clínica e de grande relevância para a literatura científica.

### CONCLUSÃO

A melatonina se encontra em maior concentração em colostro de obesas e possui potencial de restaurar a atividade funcional de fagócitos do colostro em nível similar ao grupo eutrófico, assim como aumentou o índice de proliferação de linfócitos.

A obesidade materna não influenciou as concentrações do cortisol no leite humano.

### Financiamento

Este estudo recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2019/25112-2.

### REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>>. Acesso: 18 de fevereiro de 2023.
2. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015; 13:423-444.
3. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017; 18(7):715-23.
4. Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*. 2018; 10:1-19.
5. Mitchell S, Shaw D. The worldwide epidemic of female obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29:289-299.
6. Ralston J, Brinsden H, Buse K, Candeias V, Caterson I, Hassell T, et al. Time for a new obesity narrative. *Lancet* 2018; 392(10156):1384-1386.
7. Yang HK, Han K, Cho JH, Yoon KH, Cha BY, Lee SH. Ambient Temperature and Prevalence of Obesity: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *PLoS One*. 2015; 10:1-13.
8. Ustulin M, Keum C, Woo J, Woo J, Rhee SY. Effects of climatic variables on weight loss: a global analysis *Scientific Reports*. 2017; 7:1-7.
9. Fleury N, Geldenhuys S, Gorman S. Sun exposure and its effects on human health: mechanisms through which sun exposure could reduce the risk of developing obesity and cardiometabolic dysfunction. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13:1-18.
10. Bider-Canfield Z, Martinez MP, Wang X, Yu W, Bautista MP, Brookey J, Page K A, Buchanan TA, Xiang AH. Maternal obesity, gestational diabetes, breastfeeding and childhood overweight at age 2 years. *Pediatr Obes*. 2017;12(2):171-8.
11. Fujimori M, França EL, Fiorin V, Morais TC, Honorio-França AC, Abreu LC. Changes in the biochemical and immunological components of serum and colostrum of overweight and obese mothers. *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2015; 15:1-8.
12. Fujimori M, França EL, Morais TC, Fiorin V, de Abreu LC, Honório-França AC. Cytokine and adipokine are biofactors can act in blood and colostrum of obese mothers. *Biofactors*. 2017; 43:243-50.
13. Morais TC, Honorio-Franca AC, Fujimori M, Quental OB, Pessoa RS, França EL, Abreu, LC. Melatonin action on the activity of phagocytes from the colostrum of obese women. *Medicina* 2019, v.55, n.10, p. 1-11.
14. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014; 56:371-381.
15. Corbalán-Tutau D, Madrid JA, Nicolás F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers “melatonin and cortisol” and associations with metabolic syndrome components. *Physiol Behav*. 2014; 123:231-235.

16. Grosshans M, Vollmert C, Vollstaedt-Klein S, Nolte I, Schwarz E, Wagner X, et al. The association of pineal gland volume and body mass in obese and normal weight individuals: a pilot study. *Psychiatr Danub*. 2016; 28:220-224.
17. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, metabolic syndrome and melatonin: a call for treatment studies. *Neuroendocrinology*. 2017; 104:382-397.
18. Illnerová H, Buresová M, Presl, J. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77:838-841.
19. França, EL, Nicomedes TR, Calderon IMP, Honório-França, AC. Time-dependent alterations of soluble and cellular components in human milk. *Biol Rhythm Res*. 2010; 41:333-347.
20. Morceli G, Honorio-França AC, Fagundes DL, Calderon IM, França EL. Antioxidant effect of melatonin on the functional activity of colostrum phagocytes in diabetic women. *Plos One*. 2013; 8:1-8.
21. Ivanov DO, Evsyukova II, Mazzocchi G, Anderson G, Polyakova VO, Kvetnoy IM, Carbone A, Nasyrov RA. The Role of Prenatal Melatonin in the Regulation of Childhood Obesity. *Biology (Basel)*. 2020; 9(4):1-14.
22. Kim TW, Jeong JH, Hong SC. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:1-9.
23. Bose M, Oliván B, Laferrère B. Stress and obesity: the role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in metabolic disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009; 16:340-46.
24. Odeniyi IA, Fasanmade OA, Ogbera AO, Ohwovoriole AE. Body mass index and its effect on serum cortisol level. *Niger J Clin Pract*. 2015; 18:194-197.
25. Chu L, Shen K, Liu P, Ye K, Wang Y, Li C, Kang X, Song Y. Increased Cortisol and Cortisone Levels in Overweight Children. *Med Sci Monit Basic Res*. 2017; 23:25-30.
26. Andrew R, Phillips DI, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:1806-1809.
27. Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PM, Shackleton CH. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-->cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:1022-1027.
28. Silva NA, Honorio-França AC, Giachini FR, Mores L, Souza EG, França EL. Bioactive factors of colostrum and human milk exhibits a day-night variation. *Am J Immunol*. 2013; 9: 68-74.
29. Fagundes DLG, EL Franca, Hara CCP, Honorio-Franca AC. Immunomodulatory effects of poly (ethylene glycol) microspheres adsorbed with cortisol on activity of colostrum phagocytes. *Int. J. Pharmacol*. 2012; 8:510- 518.
30. Pereira QLC, Hara CCP, Fernandes RTS, Fagundes DLG, França-Botelho ADC, Gomes MA, França EL, Honorio-França AC. Human colostrum action against *Giardia lamblia* infection influenced by hormones and advanced maternal age. *Parasitol Res*. 2018; 117:1783-1791.
31. Dourado AS, Melo DO. PRISMA 2020 - checklist para relatar uma revisão sistemática [Internet]. *Estudantes para Melhores Evidências (EME) Cochrane*. 2022.
32. Pereira GDAV, Morais TC, França EL, Daboin BEG, Bezerra IMP, Pessoa RS, et al. Leptin, adiponectin, and melatonin modulate colostrum lymphocytes in mothers with obesity. *IJMS [Internet]*. 31 de janeiro de 2023; 24(3):2662.
33. Vass RA, Bell EF, Colaizy TT, Schmelzel ML, Johnson KJ, Walker JR, et al. Hormone levels in preterm and donor human milk before and after Holder pasteurization. *Pediatr Res [Internet]*. outubro de 2020; 88(4):612–7.
34. Lindberg M, Nolvi S, Härkönen J, Aatsinki A, Karlsson L, Karlsson H, et al. Associations between maternal socioeconomic, psychosocial and seasonal factors, infant characteristics and human milk cortisol concentrations. *Am J Hum Biol [Internet]*. novembro de 2021.
35. Pundir S, Mäkelä J, Nuora A, Junttila N, Wall CR, Linderborg K, et al. Maternal influences on the glucocorticoid concentrations of human milk: The STEPS study. *Clinical Nutrition [Internet]*. agosto de 2019; 38(4):1913–20.
36. Sato M, Kanikowska D, Iwase S, Shimizu Y, Nishimura N, Inukai Y, Sato M, Sugenoja J. Seasonal differences in melatonin concentrations and heart rates during sleep in obese subjects in Japan. *Int J Biometeorol* 2013; 57:743-748.
37. Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Błońska A, Winczyk K, Stępień A, Chojnacki J. Serotonin and melatonin secretion in postmenopausal women with eating disorders. *Endokrynol Pol*. 2016; 67:299-304.



38. Agil A, Navarro-Alarcón M, Ruiz R, Abuhamad S, El-Mir MY, Vázquez GF. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2011; 50:207-212.
39. Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obes Ver.* 2011; 12:167-88.
40. Szewczyk-Golec K, Woźniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res.* 2015; 59:277-291.
41. Liu Z, Gan L, Luo D, Sun C. Melatonin promotes circadian rhythm-induced proliferation through Clock/histone deacetylase 3/c-Myc interaction in mouse adipose tissue. *J Pineal Res.* 2017; 62:1-14.
42. Fernández Vázquez G, Reiter RJ, Agil A. Melatonin increases brown adipose tissue mass and function in Zucker diabetic fatty rats: implications for obesity control. *J Pineal Res.* 2018; 64:1-10.
43. Ou TH, Tung YT, Yang TH, Chien YW. Melatonin improves fatty liver syndrome by inhibiting the lipogenesis pathway in hamsters with high-fat diet-induced hyperlipidemia. *Nutrients.* 2019; 11:1-11.
44. Van Rossum EF. Obesity and cortisol: New perspectives on an old theme. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(3):500-01.
45. Woods CP, Corrigan M, Gathercole L, Taylor A, Hughes B, Gaoatswe G, Manolopoulos K, Hogan AE, O'Connell J, Stewart PM, Tomlinson JW, O'Shea D, Sherlock M. Tissue specific regulation of glucocorticoids in severe obesity and the response to significant weight loss following bariatric surgery (BARICORT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1434-44.
46. Akalestou E, Genser L, Rutter GA. Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(59):1-9 47.
47. Hahn-Holbrook J, Le TB, Chung A, Davis EP, Glynn LM. Cortisol in human milk predicts child bmi: cortisol in human milk and pediatric bmi. *Obesity [Internet].* dezembro de 2016; 24(12):2471–4.

## Abstract

**Introduction:** scientific evidence has highlighted the role of chronobiological disruptions in promoting obesity through mechanisms involving important circadian rhythm hormones: melatonin and cortisol. These hormones are present in human colostrum and serve as crucial maternal and child protection mechanisms against obesity and childhood infections, owing to the intense interaction between mother and child during pregnancy and breastfeeding. Consequently, the melatonin and cortisol hormones present in human colostrum hold promise as potential candidates for yielding clinically applicable results and supporting future intervention strategies aimed at reducing obesity and neonatal infections. However, there is a scarcity of literature on this subject.

**Objective:** the objective of this study is to analyze the impact of maternal obesity on the levels and functions of melatonin and cortisol in colostrum and breast milk.

**Methods:** a systematic review of the scientific literature was conducted following the recommendations outlined in the PRISMA protocol. Original articles published in English were searched in the PubMed, Medline, Lilacs, and Scopus databases. There were no restrictions on the publication year.

**Results:** a total of 37 articles were identified from the searched databases. After removing duplicates and applying the inclusion and exclusion criteria, only five studies were relevant to the topic: two studies addressing melatonin and three studies analyzing cortisol. This review revealed that melatonin levels are elevated in the colostrum of obese women, and for this particular group, it has the potential to restore phagocyte activity and increase lymphocyte proliferation. Studies on cortisol have demonstrated that maternal obesity does not alter the levels of this hormone in breast milk.

**Conclusion:** breastfeeding should be encouraged for all populations, and further original research should be conducted to elucidate the protective mechanisms of colostrum and breast milk.

**Keywords:** colostrum, cortisol, breast milk, melatonin, obesity.

©The authors (2023), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.