

Influência da prematuridade e do peso ao nascer sobre a concentração de α -tocoferol no leite colostro

Influence of prematurity and birth weight on the concentration of α -tocopherol in colostrum milk

Evelllyn Câmara Grilo¹, Larissa Queiroz de Lira¹, Roberto Dimenstein¹, Karla Danielly da S. Ribeiro¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar os níveis de vitamina E no leite materno, analisando-se a influência da prematuridade e do peso ao nascer na concentração de α -tocoferol no colostro.

Métodos: Estudo transversal, com coleta de leite colostro de 93 mulheres atendidas em uma maternidade pública do Rio Grande do Norte. Os recém-nascidos foram classificados com base na idade gestacional e no peso ao nascer. O α -tocoferol no leite foi determinado por cromatografia líquida de alto desempenho.

Resultados: A concentração de α -tocoferol no colostro de lactantes cujos filhos nasceram a termo foi de $1.093,6 \pm 532,4 \mu\text{g/dL}$; no caso de recém-nascidos pré-termo, a concentração foi de $1.321,6 \pm 708,5 \mu\text{g/dL}$ ($p=0,109$). No grupo pré-termo, as mulheres com neonatos de baixo peso e de peso adequado apresentaram valores de α -tocoferol de $1.316,0 \pm 790,7$ e $1.327,2 \pm 655,0 \mu\text{g/dL}$ ($p=0,971$), respectivamente. No grupo a termo, houve valores maiores de α -tocoferol em mulheres com crianças de peso ao nascer $>4000\text{g}$ ($1.821,0 \pm 575,4 \mu\text{g/dL}$), em comparação a $869,5 \pm 532,1 \mu\text{g/dL}$ e $1.039,6 \pm 477,5 \mu\text{g/dL}$ com baixo peso e peso adequado, respectivamente ($p>0,05$).

Conclusões: Apesar de apresentar tendência de aumento em relação ao grupo a termo, a prematuridade não influenciou o α -tocoferol no colostro. Lactantes que tiveram recém-nascidos a termo com macrosomia apresentaram níveis aumentados de α -tocoferol. Esses resultados indicam que o peso ao nascer pode influenciar o α -tocoferol do colostro.

Palavras-chave: alfa-tocoferol; colostro; recém-nascido; prematuro; peso ao nascer.

ABSTRACT

Objective: To assess vitamin E levels in the breast milk, analyzing the prematurity and the birth weight influence in α -tocopherol concentration of colostrum milk.

Methods: Cross-sectional study, in which the colostrum was collected from 93 nursing mothers in a public maternity of Natal, Rio Grande do Norte, Northeast Brazil. The newborns were classified based on gestational age and birth weight. The analysis of α -tocopherol in the milk was carried out by high performance liquid chromatography.

Results: The α -tocopherol concentration in the colostrum of lactating women whose children were born at term was $1,093.6 \pm 532.4 \mu\text{g/dL}$; for preterm infants, the concentration was $1,321.6 \pm 708.5 \mu\text{g/dL}$ ($p=0.109$). In the preterm group, the α -tocopherol concentration in the colostrum of lactating women whose children were born with low and normal birth weight was $1,316.0 \pm 790.7$ and $1,327.2 \pm 655.0 \mu\text{g/dL}$, respectively ($p=0.971$). In the term group, the α -tocopherol levels were higher in mothers of children with birth weight $>4000\text{g}$, being $1,821.0 \pm 575.4 \mu\text{g/dL}$, compared to $869.5 \pm 532.1 \mu\text{g/dL}$ and $1,039.6 \pm 477.5 \mu\text{g/dL}$ with low and adequate birth weight, respectively ($p>0.05$).

Conclusions: Prematurity did not influence α -tocopherol levels in the colostrum milk. Mothers who had macrosomic term neonates presented increased α -tocopherol levels. These results indicate that birth weight can influence α -tocopherol levels in the colostrum milk.

Key-words: alpha-tocopherol; colostrum; infant, newborn; infant, premature; birth weight.

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

¹UFRN, Natal, RN, Brasil

Endereço para correspondência:

Karla Danielly da S. Ribeiro
Rua Júlio Gomes Moreira, 1.296, apto. 601 – Barro Vermelho
CEP 59022-110 – Natal/RN
E-mail: karladaniellysr@yahoo.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 18/2/2013

Aprovado em: 12/6/2013

Introdução

Vitamina E é o termo genérico utilizado para designar oito diferentes moléculas: α -, β -, γ - e δ -tocoferol e α -, β -, γ - e δ -tocotrienol⁽¹⁾. Dentre elas, o α -tocoferol é o único isômero relacionado à requisição nutricional de vitamina E. A forma de ocorrência natural dessa vitamina é o RRR- α -tocoferol^(1,2). A vitamina E é considerada um dos melhores antioxidantes biológicos, devido à proteção oferecida à membrana plasmática e às lipoproteínas de baixa densidade contra as reações de oxidação e peroxidação lipídica⁽³⁾.

O estresse oxidativo pode resultar da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e/ou da deficiência nos sistemas de proteção antioxidante. Esse quadro pode contribuir para a fisiopatologia de numerosas desordens. Radicais livres são produzidos por meio de processos metabólicos normais e considera-se que seus níveis aumentam com a acentuação da atividade metabólica, como a que ocorre durante a gestação e o parto⁽⁴⁾.

A concentração de vitamina E nos tecidos fetais aumenta no final da gestação em decorrência do aumento do tecido adiposo, que armazena cerca de 90% dessa vitamina. Nos recém-nascidos prematuros, esses tecidos são escassos. Portanto, as reservas de vitamina E são limitadas, havendo maior suscetibilidade à deficiência do micronutriente em comparação aos recém-nascidos a termo⁽⁵⁾. Segundo Debier *et al*⁽⁶⁾, os neonatos são mais suscetíveis ao dano oxidativo quando comparados aos adultos. O leite materno tem um importante papel na proteção contra o estresse oxidativo, pois contém moléculas antioxidantes, como os tocoferóis, especialmente importantes para os prematuros, prevenindo a retinopatia nesse grupo^(7,8).

Em estudo conduzido na Espanha⁽⁹⁾, verificou-se que os níveis de hidroperóxidos em neonatos de muito baixo peso foram maiores em comparação ao grupo controle. Essa observação relaciona-se a um maior grau de dano oxidativo nesses bebês, pois os hidroperóxidos indicam o grau de estresse oxidativo em eritrócitos. Além disso, Baydas *et al*⁽¹⁰⁾ demonstraram que prematuros, bem como os nascidos a termo de baixo peso, possuem níveis séricos de α -tocoferol inferiores ao grupo controle.

O leite materno é a única fonte de vitamina E para o recém-nascido em aleitamento exclusivo. Pesquisas concluíram que a concentração desse micronutriente pode ser influenciada por diferentes variáveis, como o estágio da lactação e a idade gestacional^(11,12). Estudos sobre a vitamina E têm resultados conflitantes quanto à concentração de

α -tocoferol no colostro de mães de neonatos a termo, comparados a prematuros. Alguns mostraram que as puérperas com filhos a termo possuem níveis significativamente maiores de α -tocoferol no colostro⁽¹²⁾ e outros não verificaram associação da idade gestacional com esses níveis^(13,14). Quanto à relação entre os níveis de α -tocoferol no colostro e o peso ao nascer, não se notaram diferenças significativas em uma pesquisa realizada em nosso meio⁽¹⁵⁾.

Evidências apontam que neonatos pré-termo e/ou de muito baixo peso apresentam maior estresse oxidativo e menores níveis de antioxidantes, como a vitamina E^(9,16,17). Diante disso, a relação da idade gestacional e do peso ao nascer com os níveis de α -tocoferol no colostro deve ser avaliada, a fim de se verificar a existência de características que possam ser consideradas de risco para o desenvolvimento da deficiência em vitamina E em recém-nascidos. Este trabalho verificou a influência da idade gestacional e do peso ao nascer sobre a concentração de α -tocoferol no leite colostro de puérperas atendidas em uma maternidade pública.

Método

Estudo transversal, com coleta de leite colostro de 93 mulheres atendidas na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), em Natal, Rio Grande do Norte, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Os recém-nascidos foram classificados com base na idade gestacional e no peso ao nascer. As puérperas internadas na MEJC foram submetidas aos critérios de triagem definidos para este estudo. Obteve-se a amostra a partir dos seguintes critérios de exclusão: existência de complicações maternas (diabetes, hipertensão, neoplasias, doenças hepáticas, infecciosas e do trato gastrointestinal, cardiopatias, sífilis, infecção pelo vírus HIV, entre outras); malformação fetal; conceptos múltiplos; uso de suplementos vitamínicos contendo vitamina E durante a gestação e suplementação com megadose de vitamina A no pós-parto, pois esta é composta de 200.000UI de retinol palmitato associadas a 49,4mg de all-rac-alfa-tocoferol.

Calculou-se o tamanho da amostra pelo *software* Statcalc (Epi-Info, version 3.5.3). De acordo com as informações de saúde do município de Natal, a porcentagem de nascidos vivos prematuros é de 7,9%⁽¹⁸⁾. Considerando-se que a maternidade onde se realizou o trabalho apresenta uma média de 200 partos por mês, estimou-se um tamanho amostral de 90 puérperas para atingir um nível de confiança de 95%.

A coleta das amostras foi realizada no período de janeiro a setembro de 2010.

O grupo de estudo foi composto de 93 puérperas voluntárias, que foram esclarecidas quanto aos objetivos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os dados sobre as características do neonato foram obtidos do prontuário. Classificou-se o grupo total de recém-nascidos de acordo com a idade gestacional, considerando-se como pré-termo os que nasceram com menos de 37 semanas e a termo os que nasceram entre a 37^a e 42^a semana⁽¹⁹⁾. Os recém-nascidos foram classificados de acordo com o peso ao nascer em: baixo peso (BP), se peso inferior a 2500g; adequados, se peso entre 2500g e 4000g; e macrossômicos, se acima de 4000g⁽²⁰⁾.

A partir do primeiro dia pós-parto, durante dois dias consecutivos, coletaram-se 2mL de colostro no período da manhã, após jejum noturno de oito a 12 horas. A obtenção dessas amostras foi realizada por meio da expressão manual de uma única mama, no início e no fim da mamada.

A partir das duas amostras de colostro obtidas, constituiu-se um *pool*, a fim de evitar grandes variações dos níveis da vitamina. Essas amostras foram armazenadas a -20°C, sob atmosfera de nitrogênio, para posterior extração lipídica e análise do α -tocoferol.

A técnica de extração para α -tocoferol foi adaptada de Ortega *et al*⁽²¹⁾. Para uma alíquota de 500 μ L de colostro, utilizaram-se 500 μ L de etanol a 95% (Merck®, Rahway, NJ, USA) para precipitação proteica e 2mL de hexano (Merck®), para extração dos lipídios. Em seguida, as amostras foram homogeneizadas por um minuto e centrifugadas durante dez minutos, após os quais transferiu-se o extrato hexânico para outro tubo. Realizou-se essa etapa duas vezes, totalizando 4mL do extrato, do qual retirou-se uma alíquota de 2mL para evaporação sob atmosfera de nitrogênio, em banho-maria, a 37°C. No momento da análise, o extrato seco foi dissolvido em 250 μ L de etanol absoluto grau CLAE (Merck®, Rahway, NJ, USA) e 20 μ L aplicados no aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

A concentração de α -tocoferol nas amostras foi determinada em cromatógrafo (Shimadzu Corporation®, Kyoto, Japan). O equipamento é constituído de bomba LC-20 AT Shimadzu, acoplada a um Detector SPD-20A Shimadzu UV-VIS, Coluna Shim-pack CLC-ODS (M) 4,6mmx15cm e computador com programa LC solution (Shimadzu Corporation®, Kyoto, Japan) para processar os dados. A fase móvel utilizada para a análise de α -tocoferol

foi metanol (grau para cromatografia) e água MiliQ® (97:3), em sistema isocrático com fluxo de 1,5mL/min. O comprimento de onda adotado para monitorar a absorvância foi de 292nm, obtendo-se um tempo de retenção de 8,2 minutos.

A identificação e a quantificação do α -tocoferol nas amostras foram realizadas pela comparação da área obtida no perfil cromatográfico com a área do padrão de α -tocoferol (Sigma®, St. Louis, MO, USA). Confirmou-se a concentração do padrão pelo coeficiente de extinção específico em etanol absoluto para α -tocoferol (ϵ 1%, 1cm=75,8 a 292nm)⁽²²⁾.

Para a análise estatística, utilizou-se o *software* livre estatístico R, versão 2.15. Os dados da concentração de α -tocoferol no colostro foram expressos em média e desvio-padrão. Verificou-se a normalidade das variáveis numéricas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, cujo resultado caracterizou as amostras como paramétricas.

Para comparar os subgrupos pré-termo e a termo, considerou-se a concentração de α -tocoferol no colostro como variável-resposta e aplicou-se o teste de análise de variância (ANOVA), com teste post-hoc de Tuckey. Esse tratamento estatístico avaliou o efeito principal idade gestacional e peso ao nascer sobre a concentração de α -tocoferol no colostro, bem como a interação entre essas variáveis. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

Classificaram-se 22 neonatos como pré-termo e 71 como a termo. No grupo de neonatos pré-termo, 50% apresentavam baixo peso e não se encontraram crianças com macrossomia. Já no grupo dos neonatos a termo, apenas 7,0% possuíam baixo peso e 8,5%, macrossomia (Tabela 1). Dos 93 recém-nascidos, 16 possuíam baixo peso, 71 apresentavam peso adequado ao nascer e seis nasceram com macrossomia. A média de peso do grupo pré-termo foi de 2560 \pm 710g e a do grupo a termo, de 3260 \pm 500g ($p < 0,001$).

A concentração média de α -tocoferol no colostro do grupo total (n=93) foi de 1.147,6 \pm 582,9 μ g/dL. A concentração média de α -tocoferol no colostro de lactantes cujos filhos nasceram a termo foi de 1.093,6 \pm 532,4 μ g/dL; no caso dos recém-nascidos pré-termo, a média foi de 1.321,6 \pm 708,5 μ g/dL ($p > 0,05$) (Figura 1).

Ao se avaliar a concentração de α -tocoferol de acordo com o peso ao nascer, verificou-se que, no grupo pré-termo, a concentração média de α -tocoferol no colostro de lactantes cujos filhos nasceram com baixo peso foi de $1.316,0 \pm 790,7 \mu\text{g/dL}$; no grupo das mães que tiveram filhos com peso adequado ao nascer, a média foi de $1327,2 \pm 655,0 \mu\text{g/dL}$, não havendo diferença significativa entre eles (Figura 2). No grupo a termo, a concentração de α -tocoferol no colostro de mulheres cujos filhos nasceram com macrosomia foi de $1.821,0 \pm 575,4 \mu\text{g/dL}$, sendo superior à daquelas com filhos de baixo peso, que tiveram concentração de $869,5 \pm 532,1 \mu\text{g/dL}$ ($p < 0,05$), e peso adequado ao nascer, cuja concentração correspondeu a $1.039,6 \pm 477,5$ ($p < 0,05$) (Figura 2).

Assim, na ANOVA, verificou-se efeito principal da variável peso ao nascer ($F = 5,81$; $p < 0,05$). Entretanto, não se observou efeito principal da idade gestacional ($F = 2,87$; $p > 0,05$) e não houve interação da idade gestacional em relação ao peso ao nascer ($F = 0,21$; $p > 0,05$).

Tabela 1 - Caracterização da amostra de recém-nascidos atendidos na Maternidade Escola Januário Cicco, de acordo com o peso ao nascer, em função da idade gestacional do neonato, 2010

Peso ao nascer	Idade gestacional			
	Pré-termo (n=22)		A termo (n=71)	
	n	%	n	%
Baixo peso (n=16)	11	50,0	5	7,0
Peso adequado (n=71)	11	50,0	60	84,5
Macrossomia (n=6)	0	—	6	8,5

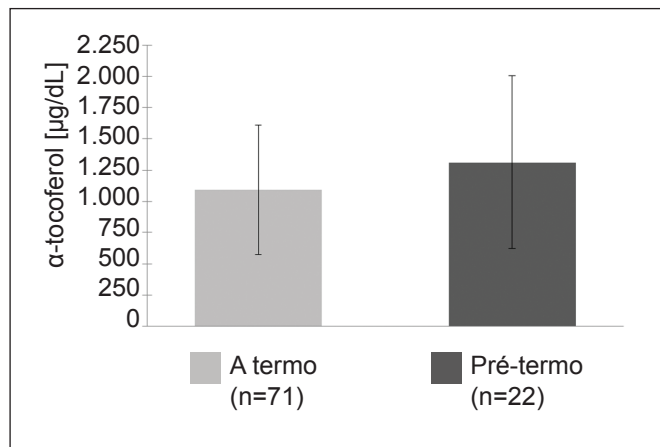


Figura 1 - Concentração de α -tocoferol no colostro de lactantes, de acordo com a idade gestacional do neonato. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos a termo e pré-termo, sendo $p > 0,05$ (teste *t* de Student)

Discussão

Alguns estudos verificaram que recém-nascidos macrosômicos, prematuros e/ou com baixo peso possuem menor concentração de vitamina E plasmática ou no cordão umbilical^(17,23-25). Especialmente para esses grupos, que podem estar em risco de deficiência, a ingestão do micronutriente através do leite materno é essencial para supri-los com uma defesa contra a toxicidade do oxigênio e para estimular o desenvolvimento do sistema imunológico⁽²⁶⁾.

Os mecanismos de transferência do α -tocoferol para a glândula mamária não estão bem elucidados, embora seja consensual que, no final da gestação, durante o parto e no início da lactação, ocorra maior captação de α -tocoferol pelas células secretoras do colostro. Em estudo sobre a transferência de vitaminas lipossolúveis e lipídeos em vacas, Schweigert⁽²⁷⁾ sugere que a transferência de colesterol e vitamina E para o colostro pode ocorrer por um sistema de transporte específico para LDL nas células secretoras.

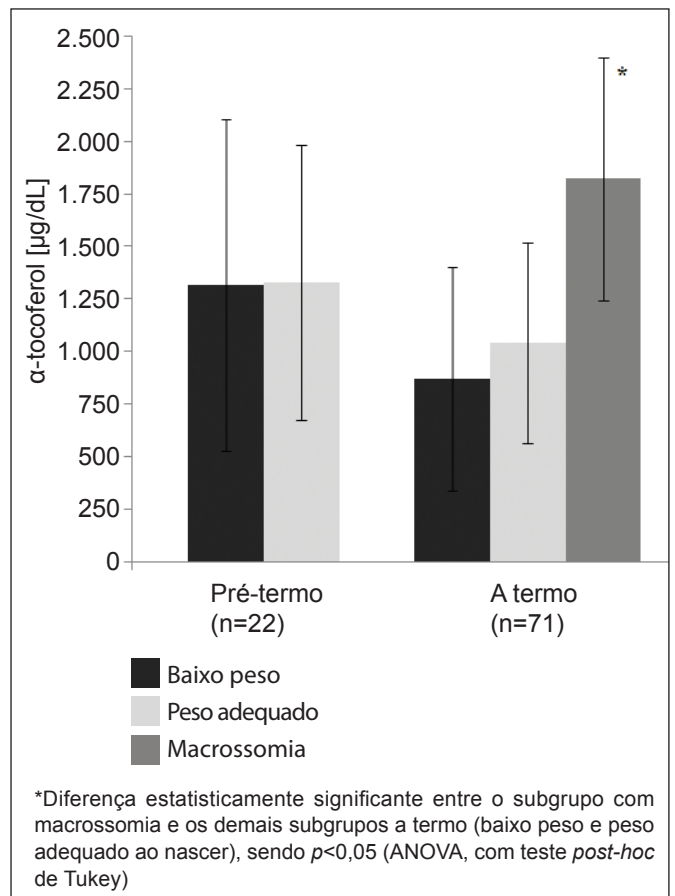


Figura 2 - Concentração de α -tocoferol no colostro de lactantes, de acordo com o peso ao nascer, em função da idade gestacional do neonato

Considerando-se o colostro como única fonte de nutrientes para o neonato em aleitamento materno exclusivo, é importante verificar a concentração de vitamina E no leite. O valor médio de α -tocoferol verificado no colostro das lactantes deste estudo foi condizente com aqueles obtidos em pesquisas com população semelhante, como os estudos realizados por Dimenstein *et al*⁽²⁸⁾, cujo valor obtido foi de $1.155 \pm 811 \mu\text{g/dL}$, e por Garcia *et al*⁽²⁹⁾, cuja concentração de α -tocoferol obtida foi de $1.206 \pm 859 \mu\text{g/dL}$.

Após a distribuição do grupo total com base na idade gestacional, verificou-se que a concentração de α -tocoferol no colostro de puérperas cujos bebês nasceram prematuros aproximou-se do valor encontrado em estudos semelhantes conduzidos na Alemanha ($1.450 \mu\text{g/dL}$)⁽¹³⁾ e na Espanha (entre 1.292 e $1.723 \mu\text{g/dL}$)⁽¹²⁾. Entretanto, essa concentração é superior à média obtida na China ($778 \mu\text{g/dL}$)⁽¹⁴⁾. Já a concentração de α -tocoferol encontrada no colostro de mães de recém-nascidos a termo foi semelhante à média obtida em população alemã ($1.140 \mu\text{g/dL}$)⁽¹³⁾, superior à concentração em população chinesa ($742 \mu\text{g/dL}$)⁽¹⁴⁾ e inferior à obtida em estudo espanhol (entre 2.154 e $2.584 \mu\text{g/dL}$)⁽¹²⁾.

Ao se comparar a concentração de α -tocoferol no colostro a termo e pré-termo, não houve diferença estatística entre os grupos. Resultados semelhantes foram encontrados por Haug *et al*⁽¹³⁾ e Zheng *et al*⁽¹⁴⁾. Apenas na Espanha houve diferença significativa entre os grupos a termo e pré-termo: a concentração de α -tocoferol foi superior no colostro de mães cujos filhos nasceram a termo (2.154 a $2.584 \mu\text{g/dL}$) em comparação ao grupo pré-termo (1.292 a $1.723 \mu\text{g/dL}$). Apesar de tal divergência com os achados deste trabalho, deve-se considerar que apenas 30 mulheres participaram do estudo espanhol, sendo 15 a termo e 15 pré-termo⁽¹²⁾.

Demonstrou-se que, durante a formação do colostro, ocorrem alterações no padrão das lipoproteínas plasmáticas, observando-se que a fração LDL transporta cerca de 20% dos lipídeos quatro semanas antes do parto e somente 4% no momento do parto⁽²⁷⁾. A partir dessa evidência, surge a hipótese de que a iminência do parto promove as alterações bioquímicas das lipoproteínas, independentemente da duração da gestação.

Assim, supõe-se que puérperas com duração da gestação inferior a 37 semanas e/ou que tiveram filhos com baixo peso possuem padrões bioquímicos de transferência do α -tocoferol para a glândula mamária similares aos das mães que tiveram filhos a termo e/ou com peso adequado

ao nascer, o que pode se justificar por uma adaptação fisiológica rápida, decorrente da iminência do parto. Dessa forma, explica-se a inexistência de diferença significativa entre a concentração de α -tocoferol no colostro dos grupos divididos de acordo com a idade gestacional e após a categorização do peso ao nascer em função da idade gestacional (para os subgrupos com baixo peso e peso adequado ao nascer).

A concentração de α -tocoferol no colostro de lactantes cujos filhos nasceram a termo e macrossômicos foi significativamente superior aos nascidos a termo com peso adequado ou com baixo peso (Figura 2), o que está em desacordo com o encontrado com outro estudo realizado em Natal, RN, no qual se verificou que o peso ao nascer não influenciava os níveis de vitaminas⁽¹⁵⁾.

Ao estudar a cinética e o metabolismo do RRR- α -tocoferol, observa-se que seu conteúdo no tecido adiposo corresponde a 99% do total médio estimado para esse composto no organismo humano. Além disso, notaram-se altas taxas de transferência de α -tocoferol entre o tecido adiposo e as lipoproteínas plasmáticas⁽³⁰⁾. Dessa forma, supõe-se que as elevadas reservas corporais de α -tocoferol implicam em maiores níveis vitamínicos nas lipoproteínas, o que pode se relacionar com a maior transferência de α -tocoferol para a glândula mamária, mediada por lipoproteínas.

Considerando-se a ocorrência dessa condição metabólica e que o excesso de peso pré-gestacional ou ganho excessivo de peso durante a gestação está envolvido com a macrosomia⁽³¹⁾, sugere-se que o aumento na concentração de α -tocoferol no colostro de puérperas cujos filhos nasceram macrossômicos seja decorrente de maior acúmulo de tecido adiposo, resultando em maiores reservas corporais maternas dessa vitamina e, conseqüentemente, em maior disponibilidade à glândula mamária. Outras pesquisas devem ser conduzidas para verificar a existência de associação entre o índice de massa corpórea gestacional e os níveis de α -tocoferol no colostro e no leite materno, bem como a existência de relação entre o ganho de peso na gestação e essa concentração vitamínica.

De acordo com os achados desse trabalho, considera-se que o colostro ofertado aos recém-nascidos pode apresentar benefícios quanto ao suporte nutricional em vitamina E. Esse micronutriente é essencial para o recém-nascido com macrosomia, o qual pode ser mais suscetível à deficiência dessa vitamina, devido às menores concentrações plasmáticas de α -tocoferol e à redução da capacidade antioxidante,

considerando-se os mecanismos enzimáticos^(22,32). Em um trabalho realizado na Argélia, com recém-nascidos que apresentavam macrossomia, os autores concluíram que o excesso de peso pode ser um fator potencial de aumento do estresse oxidativo no organismo⁽³²⁾.

O conteúdo de vitamina E no leite humano pode influenciar o estado bioquímico dessa vitamina nos bebês em aleitamento⁽³³⁾. Assim, os recém-nascidos com macrossomia podem obter maiores benefícios quanto à transferência de vitamina E, se alimentados com o leite da própria mãe, uma vez que estão em risco potencial para aumento do estresse oxidativo⁽³²⁾.

Os aspectos considerados como limitações deste estudo foram a falta de abordagem acerca do estado nutricional materno, por meio da determinação do α -tocoferol sérico, e a ausência de avaliação dietética das lactantes envolvidas no estudo.

Trabalhos como este, que avaliem a influência das características do neonato sobre os níveis de α -tocoferol no colostro, são importantes para definir grupos de riscos de deficiência em vitamina E, considerando-se o aporte vitamínico oferecido aos recém-nascidos por meio do aleitamento materno e para compreender melhor a influência de fatores como a idade gestacional sobre a capacidade de adaptação dos mecanismos de transferência do α -tocoferol para a glândula mamária.

Referências bibliográficas

1. Traber MG. Vitamin E. In: Bowman BA, Russell RM, editors. Present knowledge in nutrition. 9th ed. Washington: ILSI Press; 2006. p. 211-9.
2. Batista ES, Costa AG, Pinheiro-Sant'Ana HM. Adding vitamin E to foods: implications for the foods and for human health. *Rev Nutr* 2007;20:525-35.
3. Sánchez-Pérez A, Delgado-Zamarreño MM, Bustamante-Rangel M, Hernández-Méndez J. Automated analysis of vitamin E isomers in vegetable oils by continuous membrane extraction and liquid chromatography-electrochemical detection. *J Chromatogr A* 2000;881:229-41.
4. Erdem M, Harma M, Harma IM, Arikan I, Barut A. Comparative study of oxidative stress in maternal blood with that of cord blood and maternal milk. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:371-5.
5. Wey M. Vitamina E no plasma de recém-nascidos de pré-termo de muito baixo peso no primeiro mês de vida. Relação com a vitamina E recebida [tese de doutorado]. Botucatu (SP): Unesp; 2008.
6. Debier C, Pottier J, Goffe CH, Larondelle Y. Present knowledge and unexpected behaviours of vitamins A and E in colostrum and milk. *Livest Prod Sci* 2005;98:135-47.
7. De Azeredo VB, Trugo NM. Retinol, carotenoids, and tocopherols in the milk of lactating adolescents and relationships with plasma concentrations. *Nutrition* 2008;24:133-9.
8. Duda G, Nogala-Kalucka M, Karwowska W, Kupczyk B, Lampart-Szczapa E. Influence of the lactating women diet on the concentration of the lipophilic vitamins in human milk. *Pak J Nutr* 2009;8:629-34.
9. Ochoa JJ, Contreras-Chova F, Muñoz S, Araujo-Nepomuceno E, Bonillo A, Molina-Carballo A *et al.* Fluidity and oxidative stress in erythrocytes from very low birth weight infants during their first 7 days of life. *Free Radic Res* 2007;41:1035-40.
10. Baydas G, Karatas F, Gursu MF, Bozkurt HA, Ilhan N, Yasar A *et al.* Antioxidant vitamin levels in term and preterm infants and their relation to maternal vitamin status. *Arch Med Res* 2002;33:276-80.
11. Macias C, Schweigert FJ. Changes in the concentration of carotenoids, vitamin A, alpha-tocopherol and total lipids in human milk throughout early lactation. *Ann Nutr Metab* 2001;45:82-5.
12. Quiles JL, Ochoa JJ, Ramirez-Tortosa MC, Linde J, Bompadre S, Battino M *et al.* Coenzyme Q concentration and total antioxidant capacity of human milk at different stages of lactation in mothers of preterm and full-term infants. *Free Radic Res* 2006;40:199-206.
13. Haug M, Laubach C, Burke M, Harzer G. Vitamin E in human milk from mothers of preterm and term infants. *J Pediatr Gastr Nutr* 1987;6:605-9.
14. Zheng MC, Zhang GF, Zhou LS, Guo XG, Quan YF. Alpha-tocopherol concentrations in human milk from mothers of preterm and full-term infants in China. *Biomed Environ Sci* 1993;6:259-64.
15. Garcia LR. Avaliação da suplementação materna com megadose de vitamina A sobre os níveis de retinol e alfa-tocoferol no colostro [tese de mestrado]. Natal (RN): UFRN; 2009.
16. Kositamongkol S, Suthutvoravut U, Chongviriyaphan N, Feungpean B, Nuntnarumit P. Vitamin A and E status in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2011;31:471-6.
17. Ochoa JJ, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Palomino N, Robles R, Mataix J *et al.* Oxidative stress in erythrocytes from premature and full-term infants during their first 72 h of life. *Free Radic Res* 2003;37:317-22.
18. Brasil - Ministério da Saúde - DATASUS [homepage on the Internet]. Informações em Saúde: Cadernos de Informação de Saúde – Rio Grande do Norte 2008 [cited 2009 Dec 14]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/rn.htm>
19. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. Geneva: WHO; 2006.
20. Strutz KL, Richardson LJ, Hussey JM. Preconception health trajectories and birth weight in a national prospective cohort. *J Adolesc Health* 2012;51:629-36.
21. Ortega RM, López-Sobaler AM, Martínez RM, Andrés P, Quintas ME. Influence of smoking on vitamin E status during the third trimester of pregnancy and on breast-milk tocopherol concentrations in Spanish women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:662-7.
22. Nierenberg DW, Nann SL. A method for determining concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids in human plasma and tissue samples. *Am J Clin Nutr* 1992;56:417-26.
23. Grissa O, Atègbo JM, Yessoufou A, Tabka Z, Miled A, Jerbi M *et al.* Antioxidant status and circulating lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Transl Res* 2007;150:164-71.
24. Kumar A, Ranjan R, Basu S, Khanna HD, Bhargava V. Antioxidant levels in cord blood of low birth weight newborns. *Indian Pediatr* 2008;45:583-5.
25. Saker M, Mokhtari NS, Merzouk SA, Merzouk H, Belarbi B, Narce M. Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:95-9.
26. Debier C, Larondelle Y. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Br J Nutr* 2005;93:153-74.
27. Schweigert FJ. Effect of gestation and lactation on lipoprotein pattern and composition in dairy cows. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 1990;63:75-83.

28. Dimenstein R, Lira L, Medeiros AC, Cunha LR, Stamford TL. Efeito da suplementação com vitamina E sobre a concentração de alfa-tocoferol no colostro humano. *Rev Panam Salud Publica* 2011;29:399-403.
29. Garcia L, Ribeiro K, Araújo K, Pires J, Azevedo G, Dimenstein R. Alpha-tocopherol concentration in the colostrum of nursing women supplemented with retinyl palmitate and alpha-tocopherol. *J Hum Nutr Diet* 2010;23:529-34.
30. Novotny JA, Fadel JG, Holstege DM, Furr HC, Clifford AJ. This kinetic, bioavailability, and metabolism study of RRR- α -tocopherol in healthy adults suggests lower intake requirements than previous estimates. *J Nutr* 2012;142:2105-11.
31. Amorim MM, Leite DF, Gadelha TG, Muniz AG, Melo AS, Rocha AM. Risk factors for macrosomia in newborns at a school-maternity in Northeast of Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009;31:241-8.
32. Haddouche M, Aribi M, Moulessehoul S, Smahi MC, Lammani M, Benyoucef M. Alteration of antioxidant defense status precedes humoral immune response abnormalities in macrosomia. *Med Sci Monit* 2011;17:CR650-6.
33. Romeu-Nadal M, Morera-Pons S, Castellote AI, López-Sabater MC. Determination of gamma- and alpha-tocopherols in human milk by a direct high-performance liquid chromatographic method with UV-vis detection and comparison with evaporative light scattering detection. *J Chromatogr A* 2006;1114:132-7.