

# Ácido graxo ômega 3 docosahexaenóico (DHA: C22:6 n-3) e desenvolvimento neonatal: aspectos relacionados à sua essencialidade e suplementação

## *Omega 3 fatty acid (DHA: 22:6 n-3) and neonatal development: aspects related to its essentiality and supplementation*

### ABSTRACT

LIMA, M.F.; HENRIQUES, C.A.; SANTOS, F.D.; ANDRADE, P.M.M.; TAVARES DO CARMO, M.G. Omega 3 fatty acid (DHA: 22:6 n-3) and neonatal development: aspects related to its essentiality and supplementation. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 28, p. 65-77, dez. 2004.

*n-3-series polyunsaturated fatty acids are important for the development of the central nervous system as well as for its perfect function. The docosahexaenoic fatty acid (DHA; C22:6 n-3), is present in maternal milk, but not in most of the commercial milk formulas. This paper aims to review the scientific literature regarding the essentiality of the n-3-series polyunsaturated fatty acids and their higher homologue - the docosahexaenoic fatty acid - for the development, as well as the impact of its supplementation in commercial milk formulas. Given the various controversies and limitations of the studies so far carried out, it is not possible to know whether or not the inclusion of DHA in the commercial formulas has any short-term or long-term benefit for the neuronal development of the suckling who can't receive, or just don't receive, maternal milk. While these data are not available, it seems precocious to recommend n-3-supplemented milk, which currently is commercially available, to healthy infants who just don't have maternal milk as alimentary source.*

**Keywords: omega-3 fatty acid (DHA: C22:6 n-3); neonatal development; supplementary feed; suckling.**

MARIO FERREIRA LIMA<sup>1</sup>;  
CRISTIANE ASSUMPTÃO  
HENRIQUES<sup>2</sup>; FLÁVIA  
DUARTE SANTOS<sup>3</sup>;  
PRISCILA DE MATTOS  
MACHADO ANDRADE<sup>3</sup>;  
MARIA DAS GRAÇAS  
TAVARES DO CARMO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>EMBRAPA  
Agroindústria de  
Alimentos, Rio de Janeiro;  
<sup>2</sup>Instituto de Química,  
Universidade do Estado do  
Rio de Janeiro, RJ;  
<sup>3</sup>Instituto de Nutrição  
Josué de Castro,  
Universidade Federal do  
Rio de Janeiro, RJ

**Endereço para  
correspondência:**  
Maria das Graças  
Tavares do Carmo  
Universidade Federal  
do Rio de Janeiro  
Centro de Ciências  
da Saúde  
Instituto de Nutrição  
Bloco J - 2º andar  
CEP 21.941-590  
Rio de Janeiro - Brasil  
Fax: +55 21 280 83 43  
e-mail:  
tcarmo@editema.com.br

## RESUMEN

*Los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 son importantes para el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central. El ácido docosahexaenóico (DHA; C22:6 n-3) está presente en la leche materna, pero ausente en la mayoría de las fórmulas lácteas comerciales. El objetivo de este trabajo es revisar la literatura científica en aspectos relacionados a la esencialidad que se atribuye a los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 ( $\alpha$ -linolénico) y su homólogo superior el ácido docosahexaenóico, para el desarrollo y también, el impacto de su incorporación en formulaciones lácteas comerciales. Debido a la cantidad de controversias y a las limitaciones de los estudios hasta hoy realizados, no es posible afirmar que la inclusión del DHA en formulaciones comerciales reporte beneficios a corto o largo plazo para el desarrollo neuronal de lactantes que no pueden sintetizarlos o no los reciben de la leche materna. Hasta que estos datos no estén totalmente disponibles, nos parece prematuro recomendar el uso de la leche con suplementos de n-3, que actualmente se encuentra en el mercado, para lactantes saludables en que la leche materna no es la única fuente alimentar.*

**Palabras clave:** ácido graso omega-3 (DHA: C22:6 n-3); desarrollo neonatal; suplemento.

## RESUMO

*Os ácidos graxos poliinsaturados da série n-3 são importantes no desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso central. O ácido graxo docosahexaenóico (DHA; C22:6 n-3) está presente no leite materno, mas não na maioria das fórmulas lácteas comerciais. O objetivo da presente revisão foi examinar as principais informações na literatura científica com relação à essencialidade dos ácidos graxos poliinsaturados da série n-3 ( $\alpha$ -linolênico) e seu homólogo superior, o ácido docosahexaenóico, para o desenvolvimento, bem como o impacto da suplementação deste em formulações lácteas comerciais. Dadas as inúmeras controvérsias e limitações dos estudos até então realizados, não é possível afirmar se a inclusão de DHA nas formulações comerciais confere benefícios a curto ou longo-prazo para o desenvolvimento neuronal dos lactentes, que não possam ou simplesmente não recebam o leite materno. Até que estes dados não estejam totalmente disponíveis, nos parece precoce recomendar o uso de leite suplementado com n-3, atualmente oferecido no mercado, para lactentes saudáveis que apenas não utilizam como fonte alimentar o leite materno.*

**Palavras-chave:** ácido graxo ômega-3 (DHA: C22:6 n-3); desenvolvimento neonatal; suplementação.

## INTRODUÇÃO

Os ácidos graxos essenciais (linoléico e  $\alpha$ -linolênico) são aqueles que não podem ser sintetizados pelos tecidos dos mamíferos, e devem necessariamente ser obtidos a partir da dieta. O ácido graxo essencial mais conhecido é o ácido linoléico (C18:2), presente no óleo de girassol e pertencente ao grupo dos ácidos graxos ômega 6, assim chamados por apresentarem a primeira dupla ligação da cadeia no sexto átomo de carbono, contando-se a partir do grupamento metil no final da cadeia de carbonos. O outro ácido graxo essencial é o  $\alpha$ -linolênico, composto de 18 átomos de carbono e 3 duplas ligações (C18:3), denominado ômega 3 ou n-3 PUFA, que também está presente em alguns óleos vegetais (óleos de soja, canola e linhaça), ainda que, em menor proporção, que o ácido linoléico, e apresenta sua primeira dupla ligação entre o terceiro e o quarto átomos de carbono, contando-se a partir do grupamento metil. (CALDER, 2001).

Dois dos mais importantes ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 de cadeia longa (LC-PUFAs) (superior a 18 carbonos), naturalmente presentes em produtos de origem marinha, são o ácido eicosapentaenóico (EPA; C20:5) e o ácido docosahexaenóico (DHA; C22:6). Na espécie humana, os tecidos que têm a capacidade de biossintetizar EPA e DHA são o fígado, as gônadas, e em menor escala, o cérebro e o tecido adiposo, e o fazem a partir do precursor ácido alfa-linolênico, através de sistemas enzimáticos de alongamento e dessaturação, ainda que a velocidade desta transformação seja muito lenta, principalmente quando a dieta é rica em ácido linoléico, que compete pelas mesmas dessaturases (HAAG, 2003).

Recentes pesquisas indicam que os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) n-3 e os LC-PUFAs são nutrientes essenciais para o desenvolvimento neonatal. O DHA está presente em grande quantidade na retina, e em certas áreas do cérebro (BIRCH *et al.*, 1998), acumulando-se no final do período fetal, e no início do período pós-natal (CONNOR, 1996). A deficiência da ingestão de ácidos graxos poliinsaturados n-3 foi associada a níveis reduzidos de DHA no eritrócito e nos tecidos da retina e do cérebro, e com anormalidades na função da retina que podem ser irreversíveis (AUESTAD *et al.*, 1997).

Sabe-se que a quantidade de DHA que os tecidos do recém-nascido são capazes de sintetizar a partir do ácido  $\alpha$ -linolênico é extremamente limitada (CRAWFORD, 2000; MAKRIDE *et al.*, 2000). Lactentes em aleitamento materno recebem quantidades adequadas de DHA através do leite materno (NETTLETON, 1993), suprindo assim suas necessidades. Uma questão crucial que vem sendo apontada pela comunidade científica é que, em muitos países, incluindo o Brasil, é comum a baixa prevalência de aleitamento materno, com a mãe oferecendo à criança leite de vaca diluído em água. O leite de vaca modificado apresenta 2% de energia, na forma de ácidos graxos n-6, e 1% na forma de ácidos graxos n-3; além disso, somente os ácidos graxos  $\alpha$ -linolênico e linoléico estão presentes, observando-se total ausência de DHA (CONNOR, 2000). Com base nessa situação, a maior parte dos estudos atuais vêm sendo dirigidos no sentido de comprovar os benefícios da utilização da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) n-3 e/ou n-6 em formulações infantis. Esse potencial melhoramento nos leites industrializados os tornam similares, em

termos de composição de ácidos graxos, ao leite humano, podendo desempenhar papel importante nos eventos de maturação do sistema visual (UAUY e HOFFMAN, 2000).

O presente trabalho, tem como objetivo, examinar as principais informações existentes relacionadas à essencialidade dos ácidos graxos ômega-3 para o desenvolvimento infantil, e aos efeitos de sua suplementação na alimentação infantil.

## **A IMPORTÂNCIA DO ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 PARA O DESENVOLVIMENTO INFANTIL**

Os lipídios dietéticos, além de fornecer energia para as células, constituem a maior reserva energética corporal para crianças e recém-nascidos. Eles são componentes estruturais de todos os tecidos e são indispensáveis para a síntese das membranas celulares. Nos últimos anos, despertou-se o interesse pela qualidade dos lipídios fornecidos na alimentação infantil, uma vez que já se sabe que este é um fator determinante no crescimento, no desenvolvimento visual e neural, e na manutenção da saúde (UAUY e CASTILLO, 2003). Assim, considera-se hoje que a seleção do lipídio dietético durante a infância tem grande importância para o crescimento e o desenvolvimento.

Nosso conhecimento atual sobre os ácidos graxos n-3 aponta sua essencialidade para o desenvolvimento infantil. Na realidade, existem dois períodos críticos durante o desenvolvimento nos quais os ácidos graxos n-3 são extremamente importantes: o período fetal e o período que vai do nascimento até o término do desenvolvimento bioquímico completo do cérebro e da retina, que em humanos ocorre aos 2 anos de idade (CONNOR, 2000). Esses ácidos graxos são componentes estruturais das membranas dos fosfolipídios dos tecidos do corpo, estando presentes em níveis especialmente altos na retina e cérebro, nos quais o DHA constitui mais de 35% do total dos ácidos graxos (CONNOR, 2000). Exemplo típico de um tipo de fosfolipídio, presente nas membranas do cérebro e retina é a fosfatidiletanolamina, em que o DHA apresenta-se em maior quantidade. Outro fosfolipídio, no qual o DHA, está presente de maneira importante é a fosfatidilcolina ou lecitina (CRAWFORD, 2000).

Durante a gestação, tanto os estoques maternos quanto a ingestão dietética materna de ácidos graxos n-3 são de importância fundamental para assegurar ao neonato o fornecimento adequado de ácidos graxos n-3. Todos estes ácidos graxos poliinsaturados, incluindo DHA, são transferidos através da placenta em direção ao sangue fetal (HORNSTRA *et al.*, 1995). Além disso, os triglicerídeos armazenados no tecido adiposo materno, contendo DHA, podem ser mobilizados, e estes ácidos graxos liberados e disponibilizados ao feto através do transporte placentário. Recentemente, CRAWFORD (2000) sugeriu que ocorre pouca conversão, na placenta, dos precursores essenciais, linoléico e linolênico, para araquidônico (AA; C20:4 n-6) e docosahexaenóico (DHA; C22:6 n-3), respectivamente. Ademais, a análise da atividade das enzimas dessaturases, na placenta, revelou que, neste órgão, a atividade dessas enzimas apresentou-se significativamente menor em

comparação às observadas nos fígados materno e fetal. Assim, durante o período intrauterino, a placenta extrai AA e DHA seletivamente e substancialmente a partir da mãe, e enriquece a circulação fetal com estes ácidos graxos. Esta intensa captação e acumulação de DHA pelo feto, significa para a mãe uma considerável redução de suas reservas de DHA, motivo pelo qual ela deve suplementar sua dieta com este ácido graxo, principalmente, em casos de pequeno intervalo entre estados sucessivos de gravidez ou no caso de partos múltiplos (AL *et al.*, 2000).

Os ácidos graxos AA e DHA podem ser formados a partir dos ácidos graxos essenciais presentes na dieta, ácido linoléico (LA; C18:2 n-6) e ácido  $\alpha$ -linolênico (LNA; C18:3 n-3), respectivamente, através de alternativas de dessaturação e alongamento. Uma característica importante do cérebro e retina em desenvolvimento é a baixa concentração de LA e LNA, geralmente menor que 2% dos ácidos graxos totais, em contraste com a maior concentração de seus produtos, AA e DHA, respectivamente (HAAG, 2003).

Por outro lado, em outros tecidos, o percentual de LA pode ser maior que 20% do total dos ácidos graxos, e esta concentração aumenta de acordo com a maior concentração deste ácido graxo na dieta. Uma vez que grandes quantidades de AA e DHA são incorporadas no sistema nervoso durante o desenvolvimento, uma importante questão em estudo atualmente, trata do modo pelo qual o cérebro e a retina adquiririam estes ácidos graxos. Ou seja, seria pela captação e posterior metabolismo dos precursores LA e LNA, ou pela captação direta dos metabólitos AA e DHA da circulação? Estudos em animais demonstram que todas as enzimas necessárias para a síntese de AA e DHA estão presentes no fígado e no cérebro (INNIS, 2000). Outros estudos evidenciaram que tecidos como coração e rins podem apresentar menor atividade de algumas dessaturases (HAGVE e SPRECHER, 1989; SPRECHER *et al.*, 1994), portanto estes tecidos dependem da captação de AA e DHA da circulação para manter os níveis adequados destes ácidos graxos nas membranas fosfolipídicas. Estudos com eritrócitos de humanos prematuros revelaram que a atividade das enzimas envolvidas na dessaturação é baixa, principalmente a  $\Delta^4$  dessaturase, responsável pela conversão do EPA para DHA (CARLSON *et al.*, 1987). Mais recentemente, estudos com isótopos estáveis demonstraram que tanto os recém-nascidos a termo como recém-nascidos pré-termo são capazes de converter LA para AA e LNA para DHA, de forma similar à que ocorre com animais (DEMMELMAIR *et al.*, 1997). Entretanto, os dados derivados destes estudos com isótopos estáveis envolvem apenas análise em plasma, podendo ou não refletir o mesmo processo de dessaturação e alongamento que está ocorrendo nos órgãos, como, por exemplo, no cérebro (INNIS, 2000). Portanto, até o momento não está totalmente esclarecido se a taxa de síntese de AA e DHA em neonatos é suficiente para satisfazer as necessidades dos tecidos em desenvolvimento.

Nos últimos 25 anos, estudos realizados sobre a função dos ácidos graxos n-3, particularmente DHA, em ratos e macacos, indicam que a restrição dietética desses compostos, durante a gestação e a lactação interfere, com a função visual normal e pode até mesmo comprometer o processo de aprendizagem dos lactentes (LEES e KAREL, 1990).

CARLSON *et al.* (1990) evidenciaram, em prematuros, correlação significativa entre os testes de inteligência e os níveis de DHA nos eritrócitos.

Quando a ingestão dietética de ácidos graxos n-3, incluindo DHA e  $\alpha$ -linolênico, é restrita durante a gestação e a lactação, a incorporação de DHA nas membranas do cérebro e da retina diminui (CARLSON, 1997). A diminuição do DHA devido à deficiência dietética de ácidos graxos n-3 é acompanhada por um aumento compensatório na concentração do ácido graxo docosapentaenóico ou ácido "osbond" (DPA, 22:5 n-6) em vários tecidos, podendo este último servir como indicador de deficiência dietética de ácidos graxos n-3 (UAUY, 1990). A deficiência dietética de DHA também pode ser confirmada através dos testes de amplitude do eletroretinograma e de exames de acuidade visual (BIRCH *et al.*, 1992).

Em estudos em macacos alimentados com dieta restrita em ácido graxo n-3, e que receberam suplementação dietética com óleo de peixe, observou-se a normalização dos níveis de DHA nos eritrócitos e nos tecidos da retina e do cérebro. No entanto, o eletroretinograma permaneceu alterado (CONNOR *et al.*, 1990). Estes estudos mostram que a composição da retina e do cérebro é influenciada pela concentração de DHA dietético, e que a deficiência deste ácido graxo é acompanhada por alterações funcionais que podem ser irreversíveis.

Portanto, é de crucial importância assegurar quantidade suficiente de ácidos graxos poliinsaturados n-3 para gestantes, lactantes e crianças, em especial para prematuros.

## **RECOMENDAÇÕES DE DHA DURANTE A REPRODUÇÃO E O DESENVOLVIMENTO**

Dada a importância dos ácidos graxos da série n-3 para o cérebro e a retina, é importante saber em que teores eles devem ser oferecidos, respeitando-se as particularidades de cada caso. Neste sentido, muito progresso já foi alcançado nesta área, mas muitas questões ainda restam para serem elucidadas.

Durante o último trimestre da gestação, a necessidade dos ácidos graxos araquidônico e DHA está especialmente aumentada no feto, para atender à síntese acelerada dos tecidos cerebrais (AL *et al.*, 2000). Para obter esses ácidos graxos, o feto depende primariamente da transferência placentária e, portanto, do suprimento destes pela mãe. Diferentes estudos mostram a dificuldade no estabelecimento da quantidade adequada de PUFA n-3 a ser ingerida pela mãe durante a gestação (AL *et al.*, 2000; MAKRIDE e GIBSON, 2000), devido à grande capacidade corporal materna de estocar esses ácidos graxos, bem como à capacidade de síntese de AA e DHA a partir do ácido  $\alpha$ -linolênico. De qualquer forma, seria prudente o consumo materno regular de alimentos que contenham DHA, como, por exemplo, a ingestão de peixes de 2 a 3 vezes por semana durante a gestação (SIMOPOULOS, 1990).

Sabe-se que as famílias de ácidos graxos (n-3), (n-6), (n-7), (n-9) competem entre si pelas vias metabólicas de alongamento e dessaturação, uma vez que compartilham dos

mesmos sistemas enzimáticos (CALDER, 2001). Assim, é importante mencionar que há necessidade de equilíbrio entre os integrantes das séries dos ácidos graxos essenciais, o que implica em alguma relação ômega n-6: ômega 3 (SIMOPOULOS, 2002). Embora as exigências quantitativas para os ácidos graxos ômega 3 ainda não tenham sido estabelecidas, admite-se que a relação possa variar de 5:1 a 10:1 (SIMOPOULOS, 2002). Assim, se o ácido linoléico representar 6 a 8% da ingestão calórica da dieta usual, seria recomendado consumir 1% dessas calorias sob forma de ácidos graxos ômega-3.

A lactação também tem sido reconhecida como uma etapa no período reprodutivo de grande demanda metabólica tecidual materna, aumentando os requerimentos de proteína e energia para a adequada produção do leite (MAKRIDE *et al.*, 2000).

De forma similar ao que ocorre na gestação, estabelecer os requerimentos de PUFA n-3 durante a lactação é complicado, devido à capacidade da mãe em provê-los através dos seus estoques e por síntese endógena. Recentemente, MAKRIDE e GIBSON (2000) relataram que a mulher lactante pode perder em torno de 70 a 80mg de DHA/dia no aleitamento, associado a perdas pelos processos oxidativos ou, mesmo, para adequação dos requerimentos maternos. Assim, estima-se que para alcançar balanço positivo de DHA na lactação, todos estes fatores devem ser considerados, juntamente com a amenorréia lactacional, que seria um fator poupador de DHA neste período. Nesta conexão, é de interesse mencionar que estudo realizado na Austrália, mostrou que a ingestão média diária de DHA por mulheres jovens e de meia idade era de cerca de 60-70mg/dia (MAKRIDE e GIBSON, 2000).

Na prática, para assegurar quantidade adequada de DHA recomenda-se o consumo de peixes pelas gestantes e lactantes. Na impossibilidade do consumo de alimentos marinhos, o óleo de soja e de canola são boas fontes de  $\alpha$ -linolênico e seu uso deve ser estimulado (SIMOPOULOS, 2002). Para o lactente, o leite humano, que contém EPA, DHA e  $\alpha$ -linolênico, continua sendo considerado o alimento ideal para satisfazer suas necessidades de PUFA n-3 durante o período pós-natal.

## **SUPLEMENTAÇÃO DO ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 NA ALIMENTAÇÃO INFANTIL**

Atualmente, com os conhecimentos acumulados nas últimas décadas, não restam dúvidas de que o leite humano é o alimento ideal para lactentes, pelo menos até o sexto mês de vida, não somente devido às suas propriedades nutricionais, como pelo seu menor custo e pela promoção do vínculo mãe-filho. De fato, vários são os estudos que apontam a importância da amamentação para diminuir a morbi-mortalidade e melhorar a qualidade de vida da população materno-infantil (GIUGLIANI e VICTORA, 1997; SANDREPEREIRA *et al.*, 2000). Mesmo quando não é possível a amamentação da criança pela própria mãe, como, por exemplo, no caso de prematuros e recém-nascidos com baixo peso e recém-nascidos infectados, o leite humano, proveniente de Bancos de Leite Humano, tem se mostrado eficaz na recuperação destas crianças (ABDALLAH *et al.*, 1992)

Apesar dos programas de promoção, proteção e apoio à prática do aleitamento materno desenvolvidos por organismos nacionais e internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1989), tem se observado, nas últimas décadas, uma diminuição da duração e prevalência do aleitamento natural (VÍTOLO *et al.*, 1994). A recomendação da OMS (1989) é o aleitamento exclusivo até seis meses de idade. Em nosso país, isto ocorre com apenas 12,8% dos recém-nascidos (BEMFAM, 1996). A introdução precoce de outros alimentos, na dieta da criança amamentada ao seio, como, por exemplo, fórmulas lácteas ou mesmo o leite de vaca diluído, contribui para a diminuição do aleitamento exclusivo.

Estudos realizados por CLANDININ *et al.* (1981), ressaltam que o leite humano contém quantidade suficiente de ácidos graxos poliinsaturados para atender às necessidades dos tecidos em desenvolvimento, especialmente do cérebro e da retina. A quantidade de ácidos graxos poliinsaturados que cada lactente recebe por dia, através do aleitamento, varia conforme a dieta materna e o estágio da lactação.

GIBSON *et al.* (1994), relatam valores de 200mg de AA e  $\leq$  100mg de DHA/dia, quantidades estas que poderiam ser suficientes para atender às necessidades do crescimento e do desenvolvimento. Na realidade, as necessidades de DHA para recém-nascidos a termo e pré-termo são maiores por causa do rápido crescimento das biomembranas, ricas em lipídios, onde estes ácidos graxos são de crucial importância (CARLSON, 1997). Estudos que utilizaram isótopos como marcadores para verificar síntese de DHA a partir dos ácidos  $\alpha$ -linolênicos, sugerem que o fornecimento somente de LNA é insuficiente para suprir as necessidades de DHA para as membranas (PAWLOSKY *et al.*, 2001; EMKEN, 2003).

Até a presente data, não existem estudos indicando a quantidade exata de AA e DHA que deveria ser adicionada às fórmulas lácteas, ou a quantidade mínima necessária destes ácidos graxos. O teor destes ácidos graxos, no leite materno, é geralmente indicado como parâmetro para estabelecer esta quantidade. A dificuldade é devida ao fato de os teores destes ácidos graxos no leite humano serem muito variáveis, principalmente no caso do DHA. Altos níveis de DHA são geralmente encontrados no leite de populações que consomem dietas ricas em pescados (INNIS e KUHNLEIN, 1996), enquanto níveis menores foram observados no leite de mães vegetarianas (INNIS, 1988). Assim, os níveis dos ácidos linoléico, gama-linolênico e DHA no leite estão diretamente relacionados com a quantidade destes ácidos graxos na dieta materna (VÍTOLO *et al.*, 1994). Quanto mais rica é a dieta materna em ácidos graxos n-3, maior é a concentração destes ácidos graxos no leite (INNIS, 1992). Daí a dificuldade de se manufacturar uma formulação infantil com a mesma composição de lipídios do leite humano.

Os efeitos benéficos do LNA dependem de sua conversão aos seus metabólitos de cadeia mais longa e insaturados. Por outro lado, neonatos alimentados com fórmulas lácteas apresentam algumas diferenças, ao serem comparados aos alimentados ao peito, principalmente no que se refere à capacidade de sintetizar DHA e AA a partir dos precursores



LNA e LA, respectivamente. De fato, existem evidências mostrando que neonatos alimentados a partir de fórmulas industrializadas acumulam mais AA do que DHA, mesmo quando há suficiente substrato disponível (MAKRIDE *et al.*, 2000). É provável que este fato seja decorrente da necessidade das etapas da  $\Delta^6$  dessaturase e da  $\beta$ -oxidação nos peroxissomas, na síntese de DHA, etapas estas envolvidas no processo de regulação (LUTHRIA *et al.*, 1996).

A teoria de que os neonatos humanos poderiam vir a desenvolver deficiência de ácidos graxos n-3, ou mesmo de DHA, advém de estudos com macacos, os quais foram alimentados com dietas deficientes em ácidos graxos da família n-3. Estas dietas eram similares, em composição, a muitas das formulações lácteas comercialmente disponíveis no mercado na década de 80 (GIBSON e MAKRIDE, 2000). Estes animais desenvolviam alterações visuais e neurológicas, e muitos dos sintomas eram revertidos com suplementação de DHA (MARTINEZ, 1995). Posteriormente, estudos clínicos com recém-nascidos a termo e prematuros humanos foram desenvolvidos. Na atualidade, muitas são as controvérsias quanto à suplementação de PUFAS na dieta dos neonatos. INNIS *et al.* (2000) relatam que não há variação nas funções neurais e visuais de crianças alimentadas com leite materno, ao contrário do observado nas crianças alimentadas com fórmulas lácteas, mesmo quando suplementadas com AA e/ou DHA (AUESTAD *et al.*, 1997). Segundo BIRCH *et al.* (1992), a diminuição da função visual, observada em crianças alimentadas com fórmulas lácteas cuja fonte de PUFA é o óleo de milho, deve-se à ingestão de gama linolênico abaixo da recomendação preconizada. O uso de óleo de soja em substituição ao óleo de milho melhorou o perfil dos ácidos graxos n-3 nas fórmulas comerciais (CONNOR, 2000), embora fatores genéticos e socioeconômico-culturais, entre outros, pudessem também explicar estas diferenças entre os grupos de crianças alimentadas ao peito e por fórmulas lácteas industrializadas (LUTHRIA *et al.*, 1996).

Outros estudos, no entanto, mostram que a suplementação de DHA em formulação infantil promove aumento na concentração de DHA no plasma e nos eritrócitos (CLANDININ *et al.*, 1992), melhora a função visual (BIRCH *et al.*, 1998) e, até mesmo, o desenvolvimento neuronal (CARLSON *et al.*, 1990). Estas evidências conduziram à hipótese de que a suplementação de DHA, nas fórmulas lácteas, poderia ser benéfica, particularmente para os prematuros.

Estudos com prematuros recebendo suplementação com óleo de peixe mostram o efeito benéfico, embora transitório, na função visual, porém acompanhado de efeito adverso no crescimento e em alguns indicadores de desenvolvimento neuronal (CARLSON *et al.*, 1992). Uma vez que menor taxa de crescimento foi associada a menor conteúdo de ácido araquidônico no plasma e eritrócitos, supõe-se que a suplementação com óleo de peixe iniba a conversão do ácido linoléico para araquidônico, ou então que o ácido eicosapentaenóico (EPA: 20:5 n-3), presente em alto teor, possa competir com o ácido araquidônico na incorporação dos fosfolipídios das membranas teciduais e/ou na conversão para os eicosanóides. Recomenda-se,

desta forma, que as fórmulas sejam suplementadas tanto com DHA quanto com AA (JENSEN *et al.*, 2000; FEWTRELL *et al.*, 2004).

Segundo GIBSON e MAKRIDE (2000) e UAUY e HOFFMAN (2000), outros fatores importantes dificultam o estabelecimento dos teores ótimos destes ácidos graxos (AA e DHA) e, conseqüentemente, dos níveis a serem suplementados nas fórmulas lácteas. São eles:

1) DHA e AA podem ser sintetizados a partir de outros precursores, como os ácidos graxos essenciais;

2) até o momento, não se sabe quais níveis plasmáticos destes ácidos graxos poliinsaturados representam adequação ou deficiência;

3) os testes clínicos que poderiam indicar os níveis de adequação ou deficiência, também não estão totalmente estabelecidos. Alguns pesquisadores utilizaram apenas testes de acuidade visual e desenvolvimento neural, enquanto outros optaram por avaliar o desenvolvimento de maneira mais global, utilizando testes que analisam o desenvolvimento mental, de linguagem e motor. Essa diversidade torna difícil a comparação entre resultados de diferentes estudos.

Portanto, há necessidade de mais estudos relacionados aos requerimentos destes ácidos graxos poliinsaturados, antes que a prática da suplementação possa ser amplamente recomendada. Provavelmente, a suplementação de DHA torna-se importante em casos de prematuros não alimentados com leite materno, e em estado bioquímico de deficiência de DHA comprovado, diagnosticado através da diminuição dos níveis deste nutriente nos eritrócitos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ácido docosahexaenóico (DHA) é importante componente das estruturas lipídicas das membranas das células do cérebro e da retina e, portanto, é essencial para o crescimento e o desenvolvimento. Está presente no leite humano, mas não na maioria das fórmulas lácteas industrializadas.

Atualmente se sabe que, durante a lactação, quando a nutriz ingere dieta rica em ácidos graxos n-3 (por exemplo, alimentação rica em pescados), o conteúdo de DHA no leite materno aumenta. No entanto, até o momento, não são conhecidos os reais benefícios funcionais do leite com maior concentração de DHA para os lactentes.

Estudos clínicos, nos quais os prematuros, receberam suplementação de ácidos graxos poliinsaturados ricos em ácidos graxos ômega-3, demonstram que o desenvolvimento neural e cognitivo melhorou, ainda que muitos destes efeitos tenham sido transitórios. Por outro lado, estudos com recém-nascidos a termo forneceram resultados inconclusivos. Alguns estudos demonstraram inclusive menor taxa de crescimento em neonatos suplementados com fórmulas lácteas enriquecidas com n-3, provavelmente decorrente do desbalanceamento entre n-3 e n-6 nas formulações, principalmente em relação ao menor conteúdo de araquidônico (n-6).

Muitas das controvérsias entre os estudos de suplementação de PUFAS nas formulações lácteas infantis podem ser devidas às diferenças entre as populações estudadas, ou mesmo entre as metodologias aplicadas (por exemplo, na composição das formulações e nos tipos e nos tempos de suplementação de cada ácido graxo). Dadas as limitações dos estudos até então realizados, não é possível afirmar se a inclusão de AA ou DHA nas formulações comerciais confere benefícios a curto ou longo prazo para o desenvolvimento neuronal dos lactentes que não possam receber ou simplesmente não recebam o leite materno.

Há necessidade de mais estudos, principalmente longitudinais, utilizando ampla amostragem, a fim de investigar os efeitos benéficos ou mesmo adversos da suplementação de PUFAS nos leites industrializados. Enquanto esses dados não estiverem disponíveis, nos parece precoce recomendar o uso de leite suplementado com n-3, que atualmente é oferecido no mercado, para lactentes saudáveis que apenas não utilizam o leite materno como fonte alimentar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

ABDALLAH, V.O.S; GONÇALVES, A.L; JORGE, S.M. Crescimento dos recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer alimentado com três diferentes tipos de leite durante os primeiros dois meses de vida. *J. Pediatr.*, v.68, p.319-327, 1992.

AL, M.D.M; VAN HOUWELINGEN, A.C; HORNSTRA, G. Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 471(Suppl), p.285S-291S, 2000.

AUESTAD, N.; MONTALTO, M.; HALL, R. *et al.* Visual acuity, erythrocytes fatty acid composition, and growth in term infants fed formulas with long chain polyunsaturated fatty acids for one year. *Pediatr. Res.*, v.41, p.1-10, 1997.

BENFAM - Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil, 1997. *Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde 1996*, Rio de Janeiro, 1996.

BIRCH, E. E.; BIRCH, D.G; HOFFMAN, D.R; UAUY, R. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, v.33, p.3242-3253, 1992.

BIRCH, E. E.; HOFFMAN, D.R; UAUY, R.; BIRCH, D.G; PRESTIDGE, C. Visual acuity and the essentiality of decosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infant. *Pediatr. Res.*, v.44, p.201-209, 1998.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Normas e Rotinas para o Incentivo ao Aleitamento Materno*. Brasília: Ministério da Saúde/Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno, 1993.

CALDER, P.C. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and Immunity: pouring oil on troubled waters or another fishy tale? *Nutrition Research*, v.21, p.309-341, 2001.

- CARLSON, S.E. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants. In: Dobbing, J. *Developing Brain and Behavior*. Academic Press Limited, 1997. p.41.
- CARLSON, S.E.; RHODES, P.G.; RAO, V.S.; GOLDFAR, D.E. Effect of fish oil supplementation on the n-3 fatty acid content of red blood cell membranes in pre-term infants. *Pediatr. Res.*, v.21, p.507-510, 1987.
- CARLSON, S.E.; WERKMAN, S.H.; COOKE, R.J.; PEEPLES, J.M.; TOLLEY, E.A. Docosahexaenoate (DHA) and eicosapentaenoate (EPA) status of preterm infants: relationship to the Fagan Test of infant Intelligence and the Bayley Scale of Mental Development. *FASEB. J.*, v.4, p.A1156, 1990.
- CLANDININ, M.T.; CHAPPELL, J.E.; HEIM, T.; SWYER, P.R.; CHANCE, G.W. Fatty acid accretion in the development of human spinal cord. *Early. Hum. Dev.*, v.5, p.1-6, 1981.
- CLANDININ, M.T.; PARROTT, A.; VAN AERDE, J.E.; HERVADA, A.R.; LIEN E. Feeding preterm infants a formula containing C20 and C22 fatty acids simulates plasma phospholipid fatty acid composition of infants fed human milk. *Early. Hum. Dev.*, v.31, p.41-51, 1992.
- CONNOR, W. E. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.71, suppl, p.171S-175S, 2000.
- CONNOR, W.E.; NEURINGER, M.; LIN, D.S. Dietary effects on brain fatty acid composition; the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexenoic acid in the brain, liver, plasma and erythrocytes of infant piglets. *J. Lipid. Res.*, v.31, p.237-247, 1990.
- CRAWFORD, M.A. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.71, n.1, suppl, p.275S-284S, 2000.
- DEMMELMAIR, H.; SANCERWALD, T.; KOLETZKO, B.; RICHTER, T. New insights into lipid and fatty acid metabolism via stable isotopes. *Eur. J. Pediatr.*, v.156 (suppl), p.S70:4-12, 1997.
- EMKEN EA. Alpha-linolenic acid conversion to n-3 LC-PUFAs. *PUFA Newsletter* September, 2003.
- FEWTRELL, M.S.; ABBOTT, R.A.; KENNEDY, K.; SINGHAL, A.; MORLEY, R.; CAINE, E.; JAMIESON, C.; COCKBURN, F.; LUCAS, A. Randomized, double-blind trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants. *J. Pediatr.*, v.144, p.471-479, 2004.
- GIBSON, R.A.; MAKRIDE, M. N-3 polyunsaturated fatty acid requirements of term infants. *Am. J. Clin Nutr.*, v.71 suppl, p.251S-255S, 2000.
- GIBSON, R.A.; MAKRIDE, M.; NEUMANN, M.A.; SIMMER, K.; ANTZIORIS, E.; JAMES, M.J. Ratios of linoleic acid to alpha-linolenic acid in formulas for term infants. *J. Pediatr.*, v.125, p.S48-S55, 1994.
- GIUGLIANI, E. R. J.; VICTORA, C. G. *Normas alimentares para crianças brasileiras menores de dois anos. Bases Científicas*. Brasília: Organização Panamericana de Saúde/Organização Mundial da Saúde, Representação do Brasil, 1997.
- HAAG, M. Essential Fatty Acids and the Brain. *Can. J. Psychiatry*, v.48, p.195-203, 2003.
- HAGVE, T.A.; SPRECHER, H. Metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids in isolated cardiac myocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, v.1001, p.338-344, 1989.
- HORNSTRA, G.; AL, M.; HOUWELINGEN, A.C.; FOREMAN-VAN DRONGELEN, M.H.P. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, n.61, p.57-62, 1995.
- INNIS, S.M. Human milk and formula fatty acid. *J. Pediatr.*, v.120 Supp, p.S56-6, 1992.
- INNIS, S.M. Essential dietary lipids. *Life. Sci. Instrum.*, v.2, p.358-366, 1996.
- INNIS, S.M. Essential fatty acids in infant nutrition: lessons and limitations from animal studies in relation to studies on infant fatty acid requirement. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.71 Suppl, p.238SS-44S, 2000.

INNIS, S.M.; KUHNLEIN, H.V. Long chain n-3 fatty acids n-3 fatty acids in breast milk of Inuit women consuming traditional foods. *Early. Hum. Dev.* v.18, p.185-189, 1988.

JENSEN, C.L.; MAUDE, M.; ANDERSON, R.E.; HEIRD, W. Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.71 Suppl, 292S-9S, 2000.

LEES, R. S.; KAREL, M., *Omega-3 fatty acids in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker, 1990.

LUTHRIA, D.I.; MOHAMMED, B.S; BAYKOUSHEVA, S.P. Regulation of the biosynthesis of 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid. *J. Biol. Chem.* v.271, p.16.020-16.025, 1996.

MAKRIDE, M.; GIBSON, R. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.71 Suppl, p.307S-11S, 2000.

MAKRIDE, M; NEUMANN, M.; JEFFREY, B.; LIEN, E. L.; GIBSON, R. A randomized trial of different ratios of linoleic to  $\alpha$ -linolenic acid in diet of term infants: effects on visual function and growth. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.71, p.120-129, 2000.

MARTINEZ, M. Polyunsaturated fatty acids in the developing human brain, erythrocytes and plasma in peroxisomal disease: therapeutic implication. *J. Inherit. Metab. Dis.*, v.18, p.61-75, 1995.

NETTLETON, J. Are n-3 fatty acids essential nutrients for fetal and infant development? *J. Am. Diet. Ass.*, v.93, n.1, p.58-64, 1993.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Proteção, promoção e apoio ao aleitamento materno: o papel especial dos serviços materno-infantis*. Genebra: OMS, 1989, p.32.

PAWLOSKEY, R.J.; HIBBELN, J.R.; NOVOTNY, J.A.; SALEM, N. JR., Physiological compartmental analysis of alpha linolenic acid metabolism in adult humans. *J. Lipid Res.*, v.42, p.1.257-1.265. 2001

SANDRE-PEREIRA, G.; COLARES, L.G.T.; TAVARES DO CARMO, M.G.; SOARES, E. A. Conhecimentos Maternos sobre amamentação entre puérperas inscritas em programa de pré-natal. *Cadernos de Saúde Pública*, v.16, n.2, p.457-466, 2000.

SIMOPOULOS, A.P. Omega-e fatty acids in Growth and development. In: LEES, R.S.; KAREL, M. *Omega-3 fatty acids in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker, 1990. p.115.

SIMOPOULOS, A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.*, v.56, p.365-379, 2002.

SPRECHER, H.; LUTHERIA D.; GEIGER, M.; MOHAMMED, B.S; REINHART, M. Intercellular communication in fatty acid metabolism. *World Rev. Nutr. Diet*, v.75, p.1-7, 1994.

UAUY, R.; BIRCH, D; BIRCH E.; TYSON, J.; HOFFMAN, D.R. Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr. Res*, v.28, p.485-492, 1990.

UAUY R, CASTILLO C. Lipid requirements of infants: implications for nutrient composition of fortified complementary foods. *J. Nutr.* v.133, n.9, p.2.962S-2.972S, 2003.

UAUY, R.; HOFFMAN, D.R. Essential fat requirements of preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.71 Suppl, p.245S-250S, 2000.

VÍTOLO, M. R.; PATIN, R. V.; VON BULOW, A. C.; GANZERLI, M.; FISBERG, M. Conhecimentos e credences populares de puérperas na prática da amamentação. *Revista de Nutrição da Puccamp*, v.7, n.2, p.132-147, 1994.

Recebido para publicação em 4/11/03.

Aprovado em 12/8/04.