

OS ÁCIDOS GRAXOS DO LEITE MATERNO E SUA IMPORTÂNCIA NO DESENVOLVIMENTO DA LINGUAGEM EM CRIANÇAS PREMATURAS

PRETERM INFANT LANGUAGE DEVELOPMENT: A ROLE FOR BREAST MILK FATTY ACIDS

Tatiana Toro-Ramos¹, Maria Dalva Barbosa Baker Méio², Denise Streit Morsch²,
Maria Elisabeth Lopes Moreira², Maria das Graças Tavares do Carmo³, Rosely Sichieri⁴,
Daniel J. Hoffman⁵

RESUMO

Introdução: Durante a infância, os bebês prematuros apresentam maior risco de desenvolver doenças do que crianças não prematuras. O último trimestre da gestação é o período em que o feto incorpora nos tecidos ácidos graxos poliinsaturados para o seu adequado desenvolvimento e, portanto, a prematuridade prejudica essa função. **Objetivo:** Estudar como a composição dos ácidos graxos presentes no leite materno estão associados com o desenvolvimento cognitivo, linguístico e motor. **Método:** Foram recrutados 25 recém-nascidos prematuros saudáveis, adequados para idade gestacional na Maternidade do Instituto Fernandez Figueira, Rio de Janeiro, Brasil. A composição de ácidos graxos de amostras de leite durante a primeira semana pós-parto foram analisadas usando cromatografia líquida-gasosa. As Escalas Bayley de Desenvolvimento (Bayley-III) foram utilizadas no nono ou décimo segundo mês de vida (idade corrigida) dos bebês. **Resultados:** A relação ácido linoleico: alfa-linolênico foi aumentada e as análises de regressão múltipla mostraram que a proporção de ácido linoleico em relação a de ácido alfa-linolênico foi positiva na associação destes com o desenvolvimento de linguagem receptiva ($\hat{\alpha} = 1,49$; $p = 0,03$). O leite materno de mulheres com filhos prematuros apresentou concentrações de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa similares as concentrações de populações de outros países. **Conclusão:** Maior proporção de linoléico para alfa-linolênico no leite materno poderia exercer ação benéfica para o desenvolvimento da linguagem receptiva em prematuros alimentados com leite materno. No entanto, estudos longitudinais com maior tamanho amostral são recomendáveis para ampla compreensão da composição de ácidos graxos no leite materno e sua correlação com os medidores de desenvolvimento durante a infância.

Palavras-chave: ácidos graxos de cadeia longa; cognição; linguagem; leite materno; prematuro.

ABSTRACT

Premature infants have an increased risk of developmental disabilities during infancy and childhood. A crucial period of fetal polyunsaturated fatty acid accretion bypassed with prematurity. **Objective:** to study how the fatty acid composition of breast milk in breast-fed premature infants is associated with cognitive, language, and motor development. **Methods:** participants included twenty-five healthy preterms, born adequate for gestational age at the Fernandez Figueira Institute, Rio de Janeiro, Brazil. Fatty acid composition of breast milk samples from the first week postpartum was analyzed using gas-liquid chromatography. Bayley-III developmental scales were applied at 9 or 12 months corrected age. **Results:** regression analyses revealed that the ratio of linoleic acid to alpha-linolenic acid was positively associated with receptive language development ($\hat{\alpha} = 1.49$, $p = 0.03$). Women with preterm infants showed breast milk long chain polyunsaturated fatty acids concentrations consistent with worldwide levels and a high ratio of linoleic acid to alpha-linolenic acid that might be beneficial for language development in the premature infant.

Conclusion: a higher ratio of linoleic to alpha-linolenic acid in breast milk could exert beneficial effects for receptive language development in preterm infants fed breast milk. Larger adequately powered longitudinal studies are recommended to better understand the breast milk composition of this population and its association to developmental indices during infancy.

Key words: fatty acids, essential; cognition; language; breastfeeding; preterm infants.

- 1 New York Obesity Nutrition Research Center, St. Luke's-Roosevelt Hospital and Institute of Human Nutrition, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York.
- 2 Department of Neonatology, Fernandes Figueira Institute/Fiocruz.
- 3 Josué de Castro Nutrition Institute, Federal University of Rio de Janeiro.
- 4 Institute of Social Medicine, State University of Rio de Janeiro.
- 5 Department of Nutritional Sciences, Rutgers, The State University of New Jersey.
Corresponding author: ttororamos@chpnet.org

Suggested citation: Toro-Ramos T, et al. Preterm infant language development: a role for breast milk fatty acids, Journal of Human Growth and Development 2013, 23(3): 270-275
Manuscript submitted Sept 28 2013, accepted for publication Oct 15 2013.

INTRODUÇÃO

O parto prematuro (<37 semanas de gestação) acontece em cerca de 11,1% dos nascimentos em todo o mundo, 9,2% dos nascimentos no Brasil, e 12,0 % dos partos na América do Norte¹. As crianças prematuras, em especial os meninos, têm mais risco em desenvolver deficiência, tais como problemas motores, dificuldades de aprendizagem e fala, e atraso de linguagem durante a infância¹ resultante de significativas carências nutricionais². O terceiro trimestre de gestação é um período vulnerável para insultos nutricionais, tais como os ácidos graxos essenciais (EFA) e ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFA), necessários para o desenvolvimento ideal do sistema nervoso central (SNC) e das membranas dos órgãos³. Os LCPUFA maternos são absorvidos pelo feto durante o terceiro trimestre da gravidez e ao recém-nascido durante a amamentação quando eles são necessários para o desenvolvimento do SNC, células da retina, e órgãos³. Apesar de muitos estudos abordarem a alimentação de recém-nascidos prematuros e o desenvolvimento cognitivo fetal, grande parte dos resultados dos estudos estão focados em fórmulas suplementadas e amamentação, mas poucos analisam a composição do leite materno, e nenhum deles estuda sua relação com o desenvolvimento cognitivo da linguagem e desenvolvimento motor.

Níveis ideais de EFAe de LCPUFA são essenciais durante as fases pré-natal e de amamentação, para a maturação adequada do cérebro, desenvolvimento e acuidade visual do infante pretermo³. Todavia, o papel dos LCPUFA sobre a cognição é ainda obscuro, já que apenas uma associação positiva marginal foi encontrada em infantes prematuros⁴. No parto prematuro, a transferência de LCPUFA é interrompida, colocando o recém-nascido em risco de problemas no desenvolvimento. Uma revisão de ensaios clínicos randomizados (ECR) encontrou que o desenvolvimento mental em crianças prematuras alimentadas com fórmula suplementada com LCPUFA foi significativamente maior em relação ao grupo controle⁵. Além disso, não se têm resultado clínico significativo na linguagem, no comportamento e temperamento usando o Inventário Mac Arthur de Desenvolvimento Comunicativo⁶ ou entre a suplementação de DHA materna e pontuações do desenvolvimento neurológico avaliados pelo Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Terceira Edição (Bayley-III)⁷. As diferenças nos resultados podem estar relacionadas com a utilização de pontuações globais, em vez de domínios específicos de testes de cognição ou um efeito do gênero da criança, onde somente em meninas se encontrou resposta positiva para suplementação de LCPUFA⁸. Não obstante, as diversas formas de suplementação e protocolos cognitivos tendem a enfraquecer as conclusões gerais que podem ser tiradas a partir desses estudos.

Atualmente, a ingestão adequada (IA) de DHA para as mulheres grávidas e lactantes é de 200-300 mg/dia⁹, com uma relação adequada de LA para ALA de > 04:01 para interconversão adequada de ALA em EPA e DHA¹⁰. Mulheres com bebês prematuros têm significativamente maior concentração de LCPUFA no leite durante a primeira semana pós-parto em comparação com mães de crianças nascidas a termo¹¹. Enquanto os estudos que comparam os resultados do desenvolvimento entre alimentados com fórmula e lactantes são limitados, um estudo mostrou que a amamentação pode ser vantajosa em relação à fórmula para bebês prematuros¹². Nossa hipótese é que o LCPUFA no leite materno, reflexo da alta ingestão materna beneficiará o bebê prematuro na pontuação de índices de desenvolvimento infantil. Portanto, o objetivo do estudo foi avaliar a associação entre os AGE e LCPUFA do leite materno e as funções cognitivas, de linguagem e funções motoras a um ano de idade de acordo com a pontuação Bayley-III entre crianças prematuras no Brasil.

MÉTODO

Desenho e sujeitos do estudo

A amostra deste estudo de coorte preliminar consistiu de 25 recém-nascidos pretermos nascidos adequados para a idade gestacional no Instituto Fernandes Figueira (IFF) entre Março 2005 e Novembro 2007. Este estudo foi realizado de acordo com o protocolo ético estabelecido pela Declaração de Helsinki. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do IFF (CAAE 0050.0.008.000-04) e os pais ou responsáveis pelas crianças incluídas no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da instituição.

Coleta de amostra de leite materno

O leite materno foi coletado por expressão manual após a amamentação no período da manhã, entre o segundo e sétimo dia pós-parto. O mínimo de 1 ml de leite materno foi coletado de cada mãe em tubos Eppendorf. Todas as amostras foram estocadas em freezer a 4° por não mais que 5 dias antes de serem transportadas em recipiente com gelo para o laboratório, onde foram estocadas a -70° C até a análise.

Análise de ácidos graxos

As amostras de leite materno foram analisadas para a quantidade total de ácidos graxos lipídicos usando a técnica de cromatografia gás-líquido (CGL) como descrito previamente¹³. O método de transesterificação de Lepage e Roy¹⁴ foi utilizado para preparar os metil ésteres de ácido graxo (FAME). Os FAME foram analisados pelo autosistema de cromatografia de Perkin-Elmer com detector de chama de ionização de hidrogênio a uma coluna capilar (60m x 0.30mm i.d.) empaco-

tados com 10% SP 1330 (Supelco Inc. Bellefonte, PA, USA), como estacionário A temperatura de injeção e de detecção foi determinada em 220°C e a temperatura do forno foi programada para variar 5°C/min de 40 a 225°C. Os ésteres foram identificados ao se comparar os tempos de retenção com padrões já conhecidos (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) e a quantificação foi feita calculando as áreas de pico com um integrador. Os resultados foram expressos como área percentual relativa do FAME total.

Escalas Bayley de desenvolvimento infantil, terceira edição (Bayley-III)

Psicólogos treinados aplicaram o Bayley-III em 9 ou 12 meses corrigidos para a idade gestacional em uma sala separada com a criança e os pais ou responsáveis. Depois de explicar o processo do teste, cada pai foi entrevistado sobre a rotina de cuidados diários e ambiente doméstico. Escores brutos foram baseados na idade corrigida da criança¹⁵. Em comparação com as edições anteriores do teste de Bayley, o Bayley-III permite separar pontuação linguagem global em linguagem receptiva e expressiva e escores motores na coordenação motora fina e grossa. As escalas de comportamento sócio-emocional e de comportamento adaptivo não foram utilizadas, uma vez que estas foram desenvolvidas em populações americanas e as diferenças culturais e sociais levariam a resultados inválidos.

Análise dos dados

Os valores de DHA e LA/ALA estavam desviados e foram logo transformados, assim, os dados são mostrados em uma escala transformada exponenciada. As pontuações Bayley-III em 12 meses de idade foram usadas, exceto para aquelas crianças para quem a pontuação Bayley-III estavam disponíveis a partir de 9 meses de idade apenas (n = 8). Não foram encontradas diferenças significativas entre os escores de 9 ou 12 meses.

A análise de regressão linear múltipla avaliou a associação entre as exposições de ácidos graxos e os resultados nos índices de desenvolvimento, ajustando para sexo, idade gestacional, duração do aleitamento materno e idade no momen-

to dos testes (9 ou 12 meses de idade corrigida). Coeficientes beta padronizados foram calculadas como a diferença entre cada valor observado e a respectiva média dividida pelo desvio padrão para cada variável dependente e independente.

O modelo de análise de regressão múltipla inicial foi realizado com cada FA individualmente e adicionando posteriormente as variáveis de confusão, sexo, idade gestacional, duração do aleitamento materno e idade no teste. Outros possíveis fatores de confusão, como a etnia materna, não foram incluídos no modelo de regressão, devido ao pequeno tamanho da amostra. A análise de sensibilidade foi realizada para avaliar se a inclusão ou exclusão de outliers [valores que caíram sob o percentil 5º (n = 1) ou acima do percentil 95º (n = 2)] alterou os resultados preliminares. Com base em estudos¹⁶ anteriores que avaliaram parâmetros semelhantes (escores cognitivos e de linguagem do teste Bayley III), as diferenças de 1-2 unidades com um desvio padrão de 0,4-0,6 foi utilizado para determinar o tamanho da amostra de 18 com poder de 90% para detectar diferenças ou associações com o erro tipo I de 0,05. Como estávamos avaliando a associação entre a exposição e os resultados como um grupo, considerando a previsão para a perda de amostra, estimou-se que uma amostra de 25 seria suficiente para detectar um coeficiente de correlação de 0,4 com significância estatística de p = 0,05. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando SAS versão 8.0 (SAS Institute, Cary, NC, EUA) e significância estatística foi determinada em p = 0,05.

RESULTADOS

Um total de 25 mães de prematuros <33 semanas de idade gestacional participaram do estudo, aos 9 ou 12 meses após o parto e forneceram uma amostra de leite durante a primeira semana pós-parto (**Figura 1**). Características da coorte são apresentadas na **Tabela 1**. Duas crianças foram amamentadas exclusivamente durante o acompanhamento. A duração média do aleitamento materno exclusivo foi de 4 meses de idade e 6 mães relataram o aleitamento materno por mais de 6 meses.

Table 1: Características da amostra da coorte (n = 25)

Fator Demográfico	Média ± SD
Idade Materna (anos)	24,8 ± 6,1
Idade Gestacional (semanas)	29,6 ± 2,9
Peso ao nascer (g)	1344,6 ± 338,6
Duração da amamentação (meses)	4,0 ± 4,3
Meninos %	41,9%
APGAR 1º min < 6 %	37%
APGAR 5º min < 6 %	4%
Assistência respiratória (horas)	345,8 ± 490,5
Assistência respiratória (%)	76%

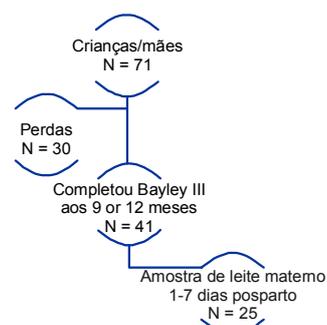


Figura 1 - Recrutamento das participantes

Outros receberam tanto o leite materno quanto fórmula. A duração da amamentação ($4,1 \pm 4,6$ meses para os meninos, $3,7 \pm 4,3$ meses para as meninas) e idade gestacional ($29,6 \pm 2,8$ semanas para os meninos, $29,6 \pm 3,0$ semanas para as me-

ninas) não variaram de acordo com o sexo. Setenta e seis por cento das crianças receberam suporte respiratório na UTI neonatal. Também não houve diferenças significativas entre os índices Bayley de meninos e meninas (Tabela 2).

Tabela 2: Escala de escore Bayley-III e escores dos infantes

Bayley-III	Meninos*			Meninas*		
	Intervalo da Edcola	Pontuação Média (SD)	Intervalo da Edcola	Pontuação Média (SD)	Pont. Média (SD)	
Cognitivo	40-160	101,6 (14,9)	69 - 125	102,8 (19,9)	65 - 139	
Linguagem	40-160	89,0 (10,6)	74 - 109	84,8 (9,7)	68 - 106	
Receptiva	1-19	8,6 (2,1)	5 - 12	7,3(2,7)	5 - 15	
Expressiva	1-19	2,7 (0,3)	2,2 - 3,3	2,8 (0,6)	1,7 - 4,2	
Motor	40-160	98,9 (12,5)	79 - 124	90,5 (21,1)	55 - 130	
Fino	1-19	2,9(0,2)	2,5 - 3,3	2,9 (0,6)	1,7 - 3,9	
Grosso	1-19	10,8(3,0)	6 - 17	8,1 (4,1)	1 - 15	

* Student t-tests: todos os valores p maiores que 0,1

O teor médio de LA, ALA, AA e DHA em percentagem dos ácidos graxos totais na amostra a partir da primeira semana após o parto, e a proporção de LA para ALA (23 a 1) estão resumidos na **Tabela 3**. A proporção de LA foi a mais elevada de todas as amostras de PUFA. As análises de regressão linear múltipla mostraram que a proporção de LA para ALA foi positivamente as-

sociada com o desenvolvimento de linguagem receptiva ($\beta = 1,49$, $p = 0,03$) após o ajuste para sexo, idade gestacional, tempo de aleitamento materno, e duração do acompanhamento (**Tabela 4**). Descobrimos que, para cada unidade de variação no LA/ALA, há um aumento de 1,49 unidades no valor normalizado para avaliação de linguagem receptiva.

Table 3: Composição da gordura (%) no leite materno durante a primeira semana posparto (n = 25)

Ácido Graxo	Média \pm SD(%)	Intervalo
C18:2n-6 (LA)	18,4 \pm 3,9	10,7 - 25,2
C18:3n-3 (ALA)	0,8 \pm 0,2	0,3 - 1,3
C20:4n-6 (AA)	0,4 \pm 0,1	0,3 - 0,7
C22:6n-3 (DHA)	0,3 \pm 0,2	0,0 - 0,9
LA/ALA	23,1 \pm 5,9	16,5 - 42,8

LA = ácido linoleico; ALA = ácido alfa-linolênico; AA = ácido araquidônico; DHA = ácido docosahexaenoico

Table 4 Standardized multiple linear regression coefficients ($\hat{\alpha}$) of breast milk fatty acid composition on the Bayley-III scales

Fatty acids	Cognição		Linguagem Total		Linguagem Receptiva		Linguagem Expressiva		Motor		Motor Fino		Motor Grosso	
	β	p-value	β	p-value	β	p-value	β	p-value	β	p-value	β	p-value	β	p-value
C18:2 n-6 (LA)	0,03	0,90	0,05	0,83	0,30	0,17	-0,36	0,09	0,03	0,90	0,25	0,29	-0,22	0,33
C18:3 n-3 (ALA)	0,31	0,14	-0,14	0,53	-0,12	0,58	-0,28	0,19	-0,17	0,47	0,15	0,52	-0,39	0,065
C20:4 n-6 (AA)	0,02	0,91	0,37	0,088	0,22	0,31	0,38	0,068	0,25	0,26	0,02	0,94	0,17	0,48
C22:6 n-3 (DHA)	0,85	0,53	0,97	0,90	1,07	0,76	0,87	0,59	0,79	0,35	0,66	0,08	0,44	0,73
LA/ALA	1,36	0,14	1,23	0,31	1,49	0,03**	1,05	0,83	1,11	0,60	0,85	0,47	1,26	0,25

* Ajustado para sexo, idade gestacional, duração do aleitamento, e idade no dia do teste. LA = ácido linoleico; ALA = ácido alfa-linolênico; AA = ácido araquidônico; DHA = ácido docosahexaenoico.

** p-value < 0,05

DISCUSSÃO

A função dos ácidos graxos de cadeia longa do leite materno no desenvolvimento de bebês pre-

maturos não está totalmente esclarecido. No presente estudo, nós investigamos a relação entre o aleitamento materno de prematuros com a cognição e o desenvolvimento da linguagem e motor. Nos-

Os dados mostraram que o leite materno a partir da primeira semana pós-parto apresentou proporção elevada na razão LA/ALA que foi positivamente associada com medidas de linguagem receptiva. Observamos também valores percentuais de LCPUF no leite de mães de recém-nascidos prematuros similares ao estudo anterior realizado no Brasil¹⁷ e valores mais elevados comparado a outros estudos realizados em diferentes países¹⁸. Especificamente, os valores de A no presente estudo (0,4%) foram ligeiramente acima do valor médio global de 0,32% (DP0,22)¹⁹. Apesar de não observarmos outras associações significativas, possivelmente devido a limitações do tamanho da amostra, os resultados sugerem a importância da assistência nutricional em mulheres no pós-parto, em particular, sobre os benefícios do aleitamento materno no desenvolvimento do prematuro e adicionalmente, possível perspectiva de fortificação do leite materno de acordo com as necessidades nutricionais individuais²⁰.

Outro achado importante do presente estudo foi que a razão LA/ ALA foi um preditor positivo da linguagem receptiva. É conhecido que a elevada razão de ácidos graxos n-6/n3, na dieta, está associada ao maior risco para a doença crônica na maturidade²¹, e que maiores proporções de LA podem ocasionar impacto negativo sobre o neurodesenvolvimento²². A razão LA/ ALA na dieta de 4:1²¹ é considerada a ideal para alcançar concentrações 20% mais altas de ácido eicosapentaenóico (EPA), precursor do DHA, tanto no plasma como nos eritrócitos. Em nosso estudo, a razão LA/ALA no leite materno foi de 23:1, o que explica os maiores teores de AA. Esses resultados estão em concordância com outros estudos que mostraram proporções variáveis na razão LA/ALA em colostro de mães de crianças prematuras e a termo¹⁷. O excesso de LA interfere no metabolismo do precursor ALA na síntese de EPA e DHA, devido a competição pelo ALA na via das dessaturasas²³. Desta forma, a dieta materna contendo LCPUFA pré-formado é a melhor fonte para o recém-nascido, e quando a dieta carece de LCPUFA, a razão adequada de AL/ALA é crítica para que ocorra eficiente taxa de conversão de ALA para EPA e DHA, necessários para o desenvolvimento do cérebro e retina, e também adequados teores de AA para o crescimento²⁴. No entanto, em base aos nossos resultados, a possibilidade de que a razão aumentada de LA/ALA pode beneficiar o desenvolvimento da linguagem do bebê prematuro deve ser melhor investigada.

A linguagem é uma área específica do desenvolvimento que foi demonstrada sofrer atraso em neonatos prematuros^{25,26}. Os fatores que afetam o desenvolvimento da linguagem não estão completamente esclarecidos. A variável leite materno não foi associada com a linguagem expressiva (Bayley-II), no entanto a educação materna foi associada e, não foram observadas diferenças significativas entre neonatos amamentados com leite

materno e aqueles alimentados com fórmula láctea na avaliação do vocabulário receptivo (Teste Revisado de Vocabulário por Imagens Peabody) e do vocabulário expressivo representado pelo teste de Extensão Média de Enunciado (EME), medida adaptada do *Mean Length of Utterance* (MLU)²⁷. Além disso, não foi observado melhor desenvolvimento da linguagem entre crianças alimentadas com suplementação de 1% de DHA versus 0,3% de DHA no leite materno utilizando o Inventário do Desenvolvimento de Habilidades Comunicativas Mac Arthur (MCDI)⁶. Possíveis fatores de confusão como perfil socioeconômico e escolaridade materna precisam ser considerados. Destaca-se por exemplo, o suporte respiratório prolongado nas unidades de terapia intensiva neonatal (UTI) que pode afetar o crescimento oral com impacto no desenvolvimento da fala do neonato²⁸. Neste estudo, o tempo de suporte respiratório não influenciou os resultados. No presente estudo, não foram observadas associações significativas entre os ácidos graxos do leite materno e os instrumentos de desenvolvimento cognitivo e motor. Possíveis diferenças entre os estudos podem ser devido ao pequeno tamanho da amostra, diferentes concentrações de LCPUFA no leite materno, e fatores comumente não considerados nos estudos, como por exemplo a educação materna e o tempo de permanência dos recém-nascidos prematuros na UTI com intubação ou suporte respiratório.

As diferenças de gênero já foram observadas anteriormente em estudos com bebês prematuros randomizados para receber fórmula suplementada com DHA contra fórmula não suplementada⁸. Para meninas somente, foram observados o aumento do índice de desenvolvimento mental (MDI) e das pontuações gerais (Bayley-II)²⁹. Embora os efeitos da suplementação da fórmula com LCPUFA tenham sido mostrados⁸, não fomos capazes de ver as diferenças de gênero em análises ajustadas, devido ao nosso pequeno tamanho amostral.

Os resultados com uma alta proporção n-6/n-3 do nosso estudo estão de acordo com estudo anterior na população brasileira sobre o aumento do consumo de LA e a diminuição do consumo de DHA³⁰. Nosso estudo, possivelmente, não capturou este efeito devido ao pequeno tamanho da amostra, assim, estudos futuros devem incluir amostras maiores de mulheres com variadas ingestões de ácidos graxos para permitir resultados mais generalizáveis. Algumas limitações de nosso estudo incluem a falta de informações dietéticas e uma dimensão limitada da amostra. Resultados nulos, bem como os significativos entretanto, merecem igual consideração. Grandes estudos longitudinais que controlem os fatores de confusão adicionais, tais como etnia, nível socioeconômico, escolaridade materna, e a dieta materna durante a gravidez podem levar a uma imagem mais clara da composição do leite materno dessa população de mulheres e sua associação com os índices de desenvolvi-

mento durante a infância. Investimentos clínicos e de saúde pública devem dar uma atenção especial às necessidades nutricionais gerais e aos valores do LCPUFA no leite materno para evitar deficiências e para implementação da suplementação individualizada de LCPUFA considerando o gênero infantil para otimizar o desenvolvimento do bebê prematuro .

Em conclusão, uma taxa alta de ácido linolêico em relação ao ácido alfa-linolênico no leite materno parece ser benéfica para o desenvolvimento da linguagem receptiva em prematuros alimentados com leite materno. Uma amostra maior é necessá-

ria para detectar possíveis diferenças nos índices de desenvolvimento entre meninos e meninas nascidos prematuros e avaliar melhor as associações em estudo.

RECONHECIMENTOS

Agradecemos a todas as crianças e as mães que participaram do estudo. Felipe Domingues realizou as análises de cromatografiagas-líquido.

Conflito de interesse: Os autores deste estudo não reportam nenhuma declaração de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2162-72.
2. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(6):728-37.
3. Shah MD, Shah SR. Nutrient deficiencies in the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56(5): 1069-83.
4. Al MD, van Houwelingen AC, Kester AD, Hasaart TH, de Jong AE, Hornstra G. Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and their relationship to the neonatal essential fatty acid status. *Br J Nutr*. 1995;74(1):55-68.
5. Makrides M, Collins CT, Gibson RA. Impact of fatty acid status on growth and neurobehavioural development in humans. *Matern Child Nutr*. 2011; 7 (Suppl 2): 80-8.
6. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):912-20.
7. Smithers LG, Collins CT, Simmonds LA, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Feeding preterm infants milk with a higher dose of docosahexaenoic acid than that used in current practice does not influence language or behavior in early childhood: a follow-up study of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):628-34.
8. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P, et al. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(15):1675-83.
9. Isaacs EB, Ross S, Kennedy K, Weaver LT, Lucas A, Fewtrell MS. 10-year cognition in preterms after random assignment to fatty acid supplementation in infancy. *Pediatrics*. 2011;128(4):e890-8.
10. Makrides M. Is there a dietary requirement for DHA in pregnancy? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(2-3):171-4.
11. Makrides M, Gibson RA. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):307S-11S.
12. Kovács A, Funke S, Marosvölgyi T, Burus I, Decsi T. Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):454-9.
13. Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol*. 2012;29(2):121-6.
14. Azara CR, Maia IC, Rangel CN, Silva-Neto MA, Serpa RF, De Jesus EF, et al. Ethanol intake during lactation alters milk nutrient composition and growth and mineral status of rat pups. *Biol Res*. 2008;41(3):317-30.
15. Lepage G, Roy CC. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res*. 1986;27(1):114-20.
16. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III). San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006.
17. Lowe JR, Duncan AF, Bann CM, Fuller J, Hintz SR, Das A, et al. Early working memory as a racially and ethnically neutral measure of outcome in extremely preterm children at 18-22months. *Early Hum Dev*. 2013.
18. Tinoco SM, Sichieri R, Setta CL, Moura AS, do Carmo MG. Trans fatty acids from milk of Brazilian mothers of premature infants. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(1-2):50-6.
19. Kuipers RS, Fokkema MR, Smit EN, van der Meulen J, Boersma ER, Muskiet FA. High contents of both docosahexaenoic and arachidonic acids in milk of women consuming fish from lake Kitangiri (Tanzania): targets for infant formulae close to our ancient diet? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;72(4):279-88.

20. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1457-64.
21. Di Natale C, Coclite E, Di Ventura L, Di Fabio S. Fortification of maternal milk for preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 1:41-3.
22. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233(6):674-88.
23. Novak EM, Dyer RA, Innis SM. High dietary omega-6 fatty acids contribute to reduced docosahexaenoic acid in the developing brain and inhibit secondary neurite growth. *Brain Res.* 2008;1237:136-45.
24. Gibson RA, Muhlhausler B, Makrides M. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. *Matern Child Nutr.* 2011;7 (Suppl 2):17-26.
25. Innis SM. Omega-3 Fatty acids and neural development to 2 years of age: do we know enough for dietary recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48 (Suppl 1):S16-24.
26. Bosch L. Precursors to language in preterm infants: speech perception abilities in the first year of life. *Prog Brain Res.* 2011;189:239-57.
27. Barre N, Morgan A, Doyle LW, Anderson PJ. Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: a meta-analysis. *J Pediatr.* 2011;158(5):766-74 e1.
28. Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, Carroll RE, Montalto MB, et al. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics.* 2003;112(3 Pt 1):e177-83.
29. Capilouto GJ, Desai N, Winner R, Caldwell R, Bada H. Orotracheal intubation in the NICU and expressive language outcomes at 24-30 months. *J Med Speech Lang Pathol.* 2008;16(3):157-73.
30. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(2):175-82.
31. Torres AG, Trugo NM. Evidence of inadequate docosahexaenoic acid status in Brazilian pregnant and lactating women. *Rev Saude Publica.* 2009;43(2):359-68.