



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

DENISE SILVA MARTINS MEDRADO DA COSTA

**ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS DE CADEIA LONGA E O
DESENVOLVIMENTO COGNITIVO E PSICOMOTOR DO RECÉM-NATO A
TERMO: UMA ABORDAGEM PELA METANÁLISE**

RIO DE JANEIRO
2010

DENISE SILVA MARTINS MEDRADO DA COSTA

**ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS DE CADEIA LONGA E O
DESENVOLVIMENTO COGNITIVO E PSICOMOTOR DO RECÉM-NATO A
TERMO: UMA ABORDAGEM PELA METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Lucia Marques
Alves Vianna

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Glória Regina
Mesquita da Silveira

RIO DE JANEIRO
2010

616.8
C837a

Costa, Denise Silva Martins Medrado da,
Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa e o desenvolvimento cognitivo e psicomotor do recém-nato a termo: uma abordagem pela Metanálise. / Denise Silva Martins Medrado da Costa - Rio de Janeiro, 2010.

44 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lucia Marques Alves Vianna.
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Glória Regina Mesquita da Silveira

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Mestrado em Neurologia, 2010.

1. Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa. 2. Desenvolvimento neurológico. 3. Recém-natos a termo. I. Vianna, Lucia Marques Alves. II. Silveira, Glória Regina Mesquita da. III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. IV. Título.

DENISE SILVA MARTINS MEDRADO DA COSTA

**ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS DE CADEIA LONGA E O
DESENVOLVIMENTO COGNITIVO E PSICOMOTOR DO RECÉM-NATO A
TERMO: UMA ABORDAGEM PELA METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Lucia Marques Alves Vianna
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Marcus José do Amaral Vasconcellos
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^ª. Dr^ª. Denise Streit Morsch
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - PUC-Rio

DEDICATÓRIA

À minha filha Maria Elisa, inspiração para a realização desta dissertação.

Ao meu marido, Sérgio, por seu amor e compreensão em inúmeros momentos durante a realização desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

À Santíssima trindade e à mãe Maria por cuidarem e guiarem meus caminhos.

À Meus pais pelo dom da vida. À Minha mãe por sua presença constante.

Ao querido Olegário, por sempre ter acreditado em mim.

À Prof^a. Regina Alvarenga, que abriu para mim um novo horizonte em um momento muito delicado de minha vida pessoal.

À Prof^a. Lucia Marques Alves Vianna, minha orientadora, por sua dedicação e incentivo para a realização desta dissertação

À Prof^a. Glória Regina Mesquita da Silveira, minha co-orientadora, que soube tornar simples aquilo que parecia complicado.

Ao Prof. Francisco José de Freitas, grande amigo dos momentos difíceis e dos momentos mais felizes de minha vida.

À Dr^a. Denise Morsch por ter aberto um espaço em sua vida para acolher tão gentilmente a mim e a esta dissertação.

Ao Prof. Marcus Vasconcellos, exemplo de ser humano, médico e professor.

A toda minha família, aos amigos antigos e aos recentes, a todos a quem amo e que me amam, meu muito obrigada.

“Ainda que eu falasse a língua dos anjos
e falasse a língua dos homens, sem amor
eu nada seria”

(São Paulo Apóstolo)

RESUMO

Foi realizada uma metanálise de estudos clínicos randomizados com o objetivo de determinar a influência dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa sobre o desenvolvimento cognitivo e psicomotor do recém-nato a termo e a importância de acrescentá-los às fórmulas lácteas infantis. Os dados foram coletados de 5 Ensaios Clínicos que avaliaram recém-natos, a termo e saudáveis, que foram de modo randomizado divididos em um grupo controle (sem suplementação de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa) e um grupo que recebeu fórmula suplementada com ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFA); foi utilizado também um grupo controle de bebês alimentados ao seio materno. Os bebês foram avaliados através da aplicação da Escala de Bayley (BSID) aos 12 e 18 meses de idade. Os resultados foram expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% e foi identificada uma diferença significativa entre o grupo aleitamento materno e os grupos controle e suplementação, com superioridade do grupo aleitamento materno no índice de desenvolvimento mental (MDI). Não foi identificada diferença entre os grupos aleitamento materno, controle e suplementação com relação ao índice de desenvolvimento psicomotor (PDI). Esta metanálise confirma a excelência do Aleitamento materno para o desenvolvimento cognitivo do recém-nato a termo, embora, não tenha sido possível afirmar o mesmo com relação ao desenvolvimento psicomotor. Com relação aos LCPUFA, embora não tenha sido observada diferença entre os grupos controle e suplementação, não é possível afirmar a ausência de efeitos sobre o desenvolvimento neurológico dos bebês, dado o número reduzido de estudos metanalisados. Faz-se necessário continuar as pesquisas sobre este tema na tentativa de responder às questões que continuam controversas e sem uma resposta definitiva.

Palavras-chave: Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa. Desenvolvimento neurológico. Recém-natos a termo.

ABSTRACT

We performed a meta-analysis of randomized trials in order to determine the influence of long-chain polyunsaturated fatty acids on the cognitive and psychomotor development of term infant and the importance to add them to infant formula milk. These data were collected from 5 randomized clinical trials that evaluated term and healthy infant, whose were so randomized and divided into a control group (no supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids) and a supplemented formula group with long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA); It was also used a control group of breastfeeding infant. The infants were assessed by applying the Bayley Scale (BSID) at 12 and 18 months of age. The results were expressed as mean differences and respective 95% confidence intervals (CI); It was identified a significative difference between the breastfeeding group and the control and supplemented group with the highest level in MDI (mental index development) on breastfeeding group. No difference was observed between breastfeeding, supplemented and control group in PDI (Psychomotor index development). This meta-analysis confirms the excellence of breastfeeding for the cognitive development of term infant, but it was not possible to say the same for the psychomotor development. Although there was no difference between the control and supplemented group, it was not possible to affirm the absence of LCPUFA effects on neurological development, given the small number of studies submitted to meta-analysis. It is necessary to continue the research on this subject to try to answer the questions that remain controversial and without a definitive answer.

Keywords: Long-chain polyunsaturated fatty acids. Neurodevelopment. Term Infant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fluxograma com estágios da obtenção dos estudos	24
Gráfico 1	Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Controle - MDI	27
Gráfico 2	Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Controle - MDI	28
Gráfico 3	Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Aleitamento Materno - MDI	29
Gráfico 4	Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Aleitamento Materno - MDI	29
Gráfico 5	Escala de Bayley - Grupo Controle e Grupo Aleitamento Materno - MDI	30
Gráfico 6	Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Controle - PDI	31
Gráfico 7	Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Controle - PDI	32
Gráfico 8	Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Aleitamento Materno - PDI	33
Gráfico 9	Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Aleitamento Materno - PDI	33
Gráfico 10	Escala de Bayley - Grupo Controle e Grupo Aleitamento Materno - PDI	34
Gráfico 11	Escala de Bayley - Grupo Controle e Grupo Aleitamento Materno - PDI	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Composição do leite Materno	25
Tabela 2	Composição de proteína, carboidrato, lipídio e caloria	25
Tabela 3	Composição de ácidos graxos essenciais LA e LNA nas fórmulas controle e suplementação e DHA e AA nas fórmulas suplementação ...	26
Tabela 4	Versão da escala de Bayley e período de administração das fórmulas lácteas e aleitamento materno	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
BSID	Escala de Bayley de desenvolvimento infantil
BSID-II	Escala de Bayley de desenvolvimento infantil - 2ª edição
DHA	Ácido docosahexaenóico
DP	Desvio Padrão
FCONTR	Fórmula controle
FSUPL	Fórmula suplementada
HOME	Índice de avaliação do ambiente do lar
IC	Intervalo de confiança
LA	Ácido linoléico
LCPUFA	Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa
LNA	Ácido α linolênico
MDI	Índice de desenvolvimento mental
PDI	Índice de desenvolvimento psicomotor
ω 3	Ômega 3
ω 6	Ômega 6

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO GERAL	15
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1	ACIDOS GRAXOS	16
3.2	LEITE MATERNO	17
3.3	ESCALA DE BAYLEY	18
4	MÉTODO	20
4.1	CRITÉRIOS PARA A SELEÇÃO DE ESTUDOS	20
4.1.1	Tipo de estudo	20
4.1.2	Tipos de participantes	20
4.1.3	Tipos de intervenções	20
4.1.4	Tipos de desfechos	21
4.2	BUSCA BIBLIOGRÁFICA	21
4.3	SELEÇÃO DE ARTIGOS	21
4.4	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS	21
4.5	ANÁLISE DE DADOS	22
4.5.1	Dados Contínuos	22
4.5.2	Avaliação da Heterogeneidade	22
4.5.3	Análise de sensibilidade	23
5	RESULTADOS	24
5.1	ANÁLISE COMPARATIVA DA ESCALA DE BAYLEY (MDI)	27
5.1.1	Grupos Fórmula Suplementada com DHA e AA e Fórmula Controle	27
5.1.2	Grupos Fórmula Suplementada com DHA e AA e Aleitamento Materno	28
5.1.3	Grupos Fórmula Controle e Aleitamento Materno	30
5.2	ANÁLISE COMPARATIVA DA ESCALA DE BAYLEY (PDI)	30
5.2.1	Grupos Fórmula Suplementada com DHA e AA e Fórmula Controle	30
5.2.2	Grupos Fórmula Suplementada com DHA e AA e Aleitamento Materno	32

5.2.3	Grupos Fórmula Controle e Aleitamento Materno	34
6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

O ser humano, como mamífero, sempre dependeu do leite materno para sua sobrevivência. A história de Moisés (Êxodo 1:15 a 2:10), relatada no velho testamento, fala a respeito do comportamento dos hebreus e egípcios, que buscavam amas para garantir a sobrevivência das crianças afastadas das mães. Outra referência sugere o tempo que durava a amamentação. Em 1000 A.C, Samuel foi levado para viver com o sacerdote Eli só aos 3 anos, após ter sido desmamado. Comumente, encontramos descrições na literatura da figura da “ama de leite” prática estabelecida pela cultura Greco-Romana em situações em que a mãe encontrava-se impossibilitada de amamentar (CASTILLO; BARROS FILHO, 2010).

No entanto, no período da revolução Industrial, houve importantes mudanças sociais e as mulheres passaram a atuar no mercado de trabalho, ficando mais tempo fora de casa. Este fato somado ao desenvolvimento tecnológico favoreceu a introdução do aleitamento artificial (CAMINHA et al., 2010).

Na atualidade, a organização Mundial de Saúde (OMS), a organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomendam o aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade. No entanto, a prevalência da amamentação em nosso meio está aquém do desejado (CASTILLO; BARROS FILHO, 2010) e é comum o desmame precoce, com muitos lactentes começando a ser alimentados com leite de vaca integral antes dos 4 meses de vida. O leite integral não substitui a fórmula infantil até os 12 meses de idade (GREER, 2010). Soma-se a isto o fato de que, com relação ao desenvolvimento neurológico do recém-nato, estudos recentes têm demonstrado vantagens no desenvolvimento cognitivo dos lactentes alimentados ao seio materno, em comparação com aqueles alimentados com fórmulas lácteas (UAUY et al., 2003).

Os ácidos graxos araquidônico (ômega 6) e docosahexaenóico (ômega 3) têm sido foco de interesse por estarem presentes em alta proporção na membrana lipídica das células, particularmente as células do Sistema Nervoso e estarem também presentes no leite Materno (GIBSON; MAKRIDES, 2001; BELKIND-GERSON et al., 2008).

A presença de controvérsia (LUCAS et al., 1999) quanto ao benefício da adição dos Ácidos Graxos de cadeia longa às formulas lácteas e sua influência

sobre o desenvolvimento cognitivo do Recém-Nato a termo levou à realização desta Metanálise.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o benefício sobre o desenvolvimento neurológico de recém-natos a termo de acrescentar os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFA), especificamente o ácido docosahexaenóico (DHA) e o ácido araquidônico (AA), às fórmulas lácteas infantis.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar através de uma Metanálise a influência do DHA e do AA sobre o desenvolvimento cognitivo e psicomotor do recém-nato a termo, utilizando como desfecho a aplicação da Escala de Bayley (MDI e PDI) aos 12 meses e 18 meses de idade.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ACIDOS GRAXOS

Os ácidos graxos linoléico (ômega 6) e α -linolênico (ômega 3) são os únicos tidos como essenciais à nutrição completa de muitas espécies animais, incluindo os seres humanos, sendo conhecidos como ácidos graxos essenciais à nutrição. Esses ácidos graxos essenciais são utilizados na formação de ácidos graxos eicosanóicos (C20), que dão origem aos eicosanóides prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT), envolvidos em uma série de reações metabólicas.

Os tecidos animais têm capacidade limitada para desaturar ácidos graxos e, portanto, a presença dos ácidos graxos essenciais na dieta, possibilita a síntese de outros ácidos graxos, membros das famílias ômega 6 (ω 6) e ômega 3 (ω 3), destacando-se o ácido araquidônico (ω 6) e o ácido docosahexaenóico (ω 3) (MURRAY; GRANNER; RODWELL, 2008).

O ácido araquidônico está presente nas membranas celulares e responde por 5 a 15% dos ácidos graxos dos fosfolípidios. Os ácidos graxos insaturados presentes nos fosfolípidios das membranas celulares são importantes para manter a fluidez da mesma, condição importante para o correto funcionamento do sistema de troca iônica e conseqüente homeostase celular. Valores altos para a razão entre ácidos graxos poliinsaturados e saturados (razão P:S) na dieta, associados a substâncias antioxidantes são consideradas benéficas na prevenção de doença coronariana (VIANNA, 2002).

Os lipídios do cérebro são ricos em ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFA) das séries ω 6 e ω 3, e estes desempenham papel fundamental no desenvolvimento neuronal, transdução de sinais e excitabilidade das membranas neurais, e na expressão de genes que regulam a diferenciação celular e crescimento.

Aproximadamente 10% do peso do cérebro e 50% do peso seco é formado por lipídio, sendo a metade fosfolípidio. Os fosfolípidios da massa cinzenta do cérebro contêm grandes proporções de ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido araquidônico (AA). O ácido docosahexaenóico exerce efeito positivo no crescimento infantil e é o ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa (LCPUFA) mais presente nos segmentos da retina (cones e bastonetes) (TINOCO et al., 2007).

Antes do nascimento, todos os ácidos graxos $\omega 6$ e $\omega 3$ acumulados pelo feto provêm da circulação materna através da transferência placentária, e depois do nascimento originam-se do leite materno quando a amamentação for exclusiva. Essa dependência é demonstrada por estudos que indicam forte correlação materno-fetal para todos os ácidos graxos essenciais e seus LCPUFA. De fato, as concentrações de DHA e AA são maiores no feto que nos fosfolipídios do plasma materno, enquanto seus precursores ácido linoléico (LA) e ácido linolênico (LNA) possuem concentrações mais baixas.

Muitos estudos têm focado o interesse na importância dos ácidos graxos de cadeia longa como o ácido araquidônico e o ácido docosahexaenóico para o desenvolvimento neurológico, encontrados em altas proporções na membrana lipídica estrutural das células, particularmente as células do sistema nervoso central. Sua adição ocorre primariamente durante o último trimestre da gestação e ao longo do primeiro ano de vida (SIMMER; PATOLE; RAO, 2008).

3.2 LEITE MATERNO

Embora o leite materno venha sendo ao longo dos anos, considerado o alimento ideal para o lactente devido às suas propriedades nutricionais e imunológicas, a literatura ainda apresenta controvérsias quanto às possíveis diferenças na qualidade deste leite, em função da dieta e do estado nutricional da mãe (TINOCO et al., 2007).

As expressões "leite fraco e leite insuficiente" são freqüentemente apresentadas pelas mães como que justificativas para o desmame precoce e a complementação com fórmulas lácteas (ALMEIDA; NOVAK, 2004).

Recentemente, durante a semana mundial da amamentação, as declarações do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Pediatria foram unânimes em enfatizar que não existe leite fraco; todo leite materno é de boa qualidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2010).

Por outro lado, Tinoco e colaboradores (2007) sugerem que a qualidade dos lipídios da dieta materna tem influência direta no perfil dos ácidos graxos do leite secretado. Uma dieta rica em carboidratos irá favorecer a síntese endógena de

ácidos graxos de cadeia curta e média e uma dieta rica em ácidos graxos poliinsaturados vai determinar maiores níveis destes no leite secretado.

O consumo de peixe, leite, carne e ovos influencia o conteúdo no leite dos ácidos docosaheptaenóico (DHA) e araquidônico (AA).

As autoras supracitadas acrescentam que altas quantidades de DHA no leite materno proporcionam altas quantidades de DHA no plasma e nos eritrócitos de crianças amamentadas ao seio materno.

Atualmente, não há um consenso entre os estudos quanto à concentração exata de DHA e AA que deveria ser adicionada às fórmulas lácteas, sendo o teor presente no leite materno usualmente indicado com parâmetro para estabelecer esta concentração.

Os resultados de muitos estudos clínicos têm sugerido que os escores dos testes de cognição são maiores em recém-natos alimentados ao seio materno que em recém-natos alimentados por fórmulas lácteas e que esta diferença poderia estar associada à presença de DHA no leite materno (BIRCH et al., 2000); existem, no entanto, muitas controvérsias neste assunto e alguns investigadores sugerem que estas diferenças estão relacionadas com covariáveis de confusão como nível socioeconômico e educação materna (ANDERSON; JOHNSTONE; REMLEY, 1999).

3.3 ESCALA DE BAYLEY

O presente estudo utilizou a escala de Bayley (BSID) como desfecho para avaliação da importância dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa para o desenvolvimento neurológico do recém-nato a termo.

Os trabalhos na BSID começaram no início do século 20. Na época de sua primeira publicação em 1969, representava as mais correntes teorias e pesquisas sobre o desenvolvimento precoce infantil.

Mais de 50 anos se passaram desde que a maior parte do trabalho confeccionou a BSID e mudanças na teoria e pesquisa permitiram que várias dimensões da BSID evoluíssem para a BSID-II.

Para exemplificar um dos aspectos alterados foi que a cobertura de idade da escala foi ampliada. Originalmente a BSID foi criada para avaliar crianças de 2 a 30

meses de idade. Com o passar do tempo, passou a ser utilizada para catalogar e descrever o desenvolvimento normal em crianças de 1 a 42 meses de idade.

O valor primário desta escala foi sua utilização para diagnosticar atraso de desenvolvimento e planejar estratégias de intervenção.

A escala de Bayley (BSID) e a Escala de Bayley - 2ª da edição (BSID-II) consistem em 3 escalas: Mental (MDI), motora (PDI) e comportamental. As três escalas são consideradas complementares e cada uma promove uma contribuição única na avaliação evolutiva da criança. A escala mental possui itens que avaliam memória, hábitos, resolução de problemas, conceitos primários de números, vocalização, linguagem e habilidade social. A escala motora avalia o controle fino e grosseiro de grupos musculares, que inclui movimentos associados como rolar, engatinhar, sentar, levantar, andar, correr e pular. Esta escala também testa manipulações motoras finas envolvendo preensão, uso adaptativo de instrumentos de escrita e imitação de movimentos com as mãos.

A escala de avaliação do comportamento permite acessar aspectos qualitativos na criança quanto à atenção, observação, engajamento em tarefas, cuidado e proteção, equilíbrio emocional e qualidade de movimentos. As informações obtidas nesta escala deverão ser utilizadas para suplementar as informações obtidas através da escala mental e motora.

A interpretação dos escores da escala de Bayley é realizada de modo fidedigno e seguro (Índice de desenvolvimento mental - MDI e Índice de desenvolvimento psicomotor - PDI).

Cada distribuição dos escores de MDI e PDI possuem uma média de 100 e um desvio padrão de 15. Um escore de 100 em uma das duas escalas indica um desempenho normal na escala para uma criança de determinada idade. Escores de 85 e 115 correspondem a 1 DP (desvio padrão) abaixo e acima da média, respectivamente. Escores de 70 e 130 correspondem a 2 DP da média. Por definição, em uma distribuição normal, cerca de dois terços (2/3) de todas as crianças apresentam escores entre 85 e 115.

A escala de Bayley encontra-se atualmente em sua 3ª edição. Os artigos utilizados nesta metanálise utilizaram a Escala de Bayley em sua 1ª e 2ª edições (BSID e BSID II).

4 MÉTODO

4.1 CRITÉRIOS PARA A SELEÇÃO DE ESTUDOS

4.1.1 Tipo de estudo

O presente estudo é uma Metanálise de ensaios clínicos randomizados avaliando a importância dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa no desenvolvimento neurológico do Recém-nato a termo através da aplicação da escala de Bayley (BAYLEY, 1993) aos 12 e 18 meses de idade. Houve comparação de 3 grupos conforme descrito a seguir.

4.1.2 Tipos de participantes

Recém-natos nascidos a termo (≥ 37 semanas de idade gestacional), saudáveis, com peso apropriado para a idade gestacional, distribuídos de modo randomizado em grupo de fórmula controle e um grupo de fórmula suplementada com ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (ácido docosahexaenóico e ácido Araquidônico - DHA e AA). Foi utilizado também um grupo controle de recém-natos alimentados ao seio materno. A randomização ocorreu dentro da primeira semana de vida.

4.1.3 Tipos de intervenções

Fórmulas Lácteas contendo os ácidos graxos essenciais ômega 3 (ácido α linolênico-LNA) e ômega 6 (ácido linoléico LA) e fórmulas lácteas contendo os ácidos graxos essenciais e suplementadas com DHA e AA administradas por via oral comparadas entre si e ao grupo aleitamento materno.

4.1.4 Tipos de desfechos

Aplicação da Escala de Bayley de Desenvolvimento Infantil: índice de Desenvolvimento Mental (MDI) e Índice de Desenvolvimento Psicomotor (PDI).

4.2 BUSCA BIBLIOGRÁFICA

A busca foi feita nas Bases eletrônicas - Pubmed, Medline e Cochrane, utilizando os termos: Longchain Polyunsaturated Fatty Acid, Term Infant and Neurodevelopment. Foram utilizados filtros metodológicos para ensaios clínicos e o período estabelecido para busca de referências foi de 1999 a 2010. Também foram incluídos artigos obtidos em referências bibliográficas de artigos e busca manual.

4.3 SELEÇÃO DE ARTIGOS

As citações identificadas pelos pesquisadores foram selecionadas por dois avaliadores independentes (DMM & LMV).

4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS

A avaliação da qualidade dos artigos foi feita utilizando a escala de Jadad (1996), tal classificação foi realizada apenas para procurar discutir os diferentes resultados de cada estudo e não para excluí-los.

Uma fração desta avaliação foi feita por dois avaliadores independentes (DMM& LMV).

4.5 ANÁLISE DE DADOS

4.5.1 Dados Contínuos

Para analisar a magnitude do efeito da intervenção nos desfechos contínuos foram utilizadas diferenças de médias ponderadas pelo inverso da variância do estudo, e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. As variáveis de desfecho foram os valores pós-intervenção nos grupos comparados. As medidas combinadas foram estimadas, inicialmente utilizando-se o modelo de efeitos fixos, através do método de Mantel-Haenszel (DEEKS; ALTMAN; BRADBURN, 2001). Este considera que o efeito do tratamento é o mesmo em cada estudo, e que as eventuais diferenças entre os resultados dos estudos são devidas ao acaso. Na presença de heterogeneidade, isto é, de diferenças entre as estimativas dos estudos além do esperado ao acaso, utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird (1986). Esse modelo leva em consideração não apenas a variabilidade de cada estudo (variância intra-estudo), mas também a variabilidade entre os estudos (variância inter-estudos).

4.5.2 Avaliação da Heterogeneidade

Foi realizada uma análise exploratória gráfica. Na inspeção visual dos gráficos (*forest-plot*) buscou-se observar a existência de superposição de estimativas de efeito e intervalos de confiança dos diferentes estudos. Posteriormente, o teste de Qui-quadrado de homogeneidade (χ^2) foi calculado com nível de significância de 0,10 para rejeitar (H_0).

Em função das limitações do teste χ^2 , a heterogeneidade também foi investigada através da estatística I^2 proposta por Higgins e Thompson (2002). A estatística I^2 descreve a percentagem da variabilidade total que é devida à heterogeneidade. Valores inferiores a 30% representariam heterogeneidade leve, valores intermediários de 30% a 50%, moderada e, superiores a 50%, um grau elevado de heterogeneidade.

4.5.3 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi empregada para explorar a robustez dos resultados. Esta análise consiste na repetição dos procedimentos excluindo, por exemplo, estudos não publicados e de baixa qualidade metodológica. As análises estatísticas foram realizadas através do software Stata 7.0 SE da StataCorp, 2002.

5 RESULTADOS

Foi encontrado um total de 38 artigos incluindo as bases de dados Pubmed, Medline e Centro Cochrane do Brasil. Para identificar apenas estudos com o desenho desejado foram utilizados, filtros metodológicos para ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais. As palavras chave utilizadas foram Neurodevelopment, Long-chain polyunsaturated Fatty and Term Infant. Deste total de 38 artigos, apenas 5 preencheram os critérios de elegibilidade estabelecidos previamente e foram incluídos na metanálise (Figura 1). Embora excluídos da metanálise, os trabalhos encontrados serviram como base e foram utilizados durante a pesquisa.

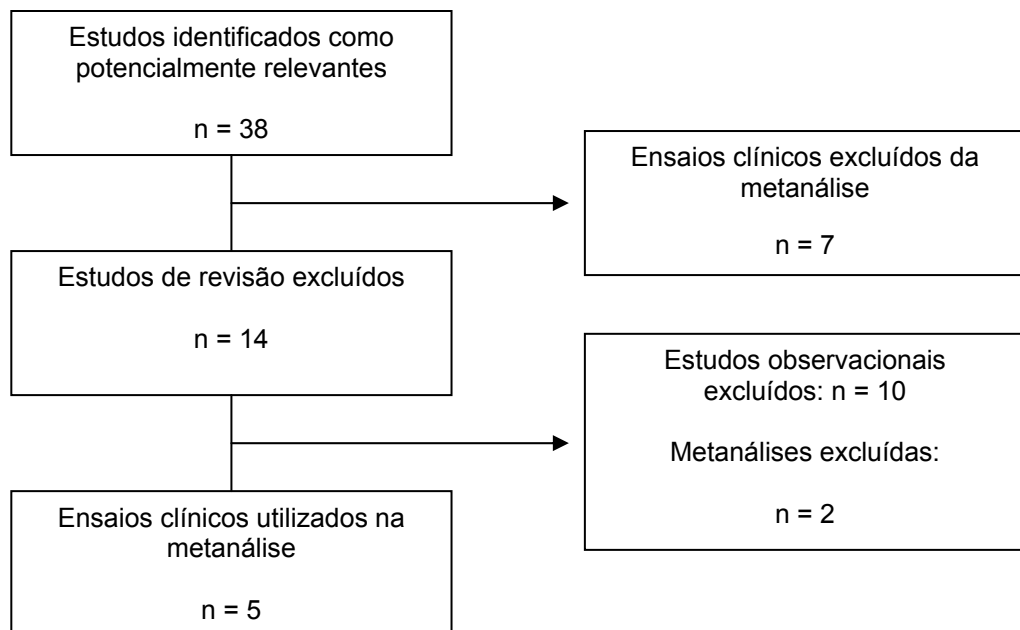


Figura 1: Fluxograma com estágios da obtenção dos estudos

Os 5 ensaios clínicos incluídos nesta metanálise foram conduzidos em Recém-natos saudáveis nascidos a termo (> 37 semanas de gestação).

A composição nutricional do leite materno é descrita na literatura da seguinte forma: 70kcal/100ml; 4.2g de lipídios/100ml; 1.1g de proteína/100ml. Com relação à composição dos ácidos graxos essenciais linoléico (LA), α -linolênico (LNA) e os poliinsaturados de cadeia longa, especificamente DHA e AA encontramos as seguintes concentrações nos estudos metanalisados:

Tabela 1: Composição do leite materno

Autores	DHA	AA	LNA	LA
Lucas e colaboradores (1999)	Não descreveu a composição do leite Materno			
Birch e colaboradores (2000)	Não inclui grupo aleitamento materno			
Makrides e colaboradores (2000)	DHA:0.20±0.07	AA:0.39±0.07	LNA:0.95±0.32	LA:13.4±2.9
Auestad e colaboradores (2001)	DHA:0.12±0.07	AA:0.51±0.13	LNA:1.3±0.4	LA: 16.6±3.1
Bouwstra e colaboradores (2005)	DHA:0.19±0.11	AA:0.34±0.06	LNA:1.11±0.35	LA:13.62±4.24

As fórmulas Lácteas Controle e Suplementação utilizaram semelhantes concentrações de proteína, gordura e carboidrato e ácidos graxos essenciais, visando mimetizar a composição do leite humano.

Tabela 2: Composição de proteína, carboidrato, lipídio e caloria

Autores	Proteína	Carboidrato	Lipídio	Caloria
Lucas e colaboradores (1999)	14.9 g/l - fcontrol 15.0 g/l - fsupl	75.8 g/l - fcontr 76.4-f g/l supl	33.8 g/l - fcontr 34.1 g/l - fsupl	670 kcal/l
Birch e colaboradores (2000)	14.7 g/l	69.0 g/l	37.5 g/l	2805 jk/l
Makrides e colaboradores (2000)	1.50 g/100ml	7.6 g/100ml	3.4 g/100ml	Não descrito
Auestad e colaboradores (2001)	14.3 a 15.0 g/l	72.4 a 74.8 g/l	35.9 a 37.2 g/l	670 a 690 kcal/l
Bouwstra e colaboradores (2005)	1.5 g/100ml	7.5 g/100ml	3.3 g/100ml	66 kcal/100ml 275 jk/100ml

Variou entre os estudos as concentrações de LCPUFA nas fórmulas suplementadas a saber:

Tabela 3: Composição de ácidos graxos essenciais LA e LNA nas fórmulas controle e suplementação e DHA e AA nas fórmulas suplementação

Autores	Ácidos Graxos: fórmulas controle e suplementação			
Lucas e colaboradores (1999)	DHA: 0.32%	AA: 0.30%	LNAfcontr: 1.1% LNAfsupl: 1.4%	LAfcontr: 12.4% LASupl: 15.9%
Birch e colaboradores (2000)	DHA: 0.35%	AA: 0.72%	LNA: 1.5%	LA: 15.0%
Makrides e colaboradores (2000)	DHA: 0.34%	AA: 0.34%	LNAfcontr: 1.5% LNAfsupl: 1.0%	LAfcontr: 16.8% LASupl: 16.6%
Auestad e colaboradores (2001)	DHA: 0.14%	AA: 0.45%	LNA: 2%	LA: 20%
Bouwstra e colaboradores (2005)	DHA: 0.30%	AA: 0.45%	LNA: 0.8%	LA: 6.3%

Também variaram entre os estudos o período de aleitamento materno e administração das fórmulas lácteas e a versão da escala de Bayley utilizada:

Tabela 4: Versão da escala de Bayley e período de administração das fórmulas lácteas e aleitamento materno

Autores	Período	Versão
Lucas e colaboradores (1999)	6 meses	BSID-I
Birch e colaboradores (2000)	17 semanas	BSID-II
Makrides e colaboradores (2000)	34 semanas	BSID-I
Auestad e colaboradores (2001)	12 meses	BSID-II
Bouwstra e colaboradores (2005)	2 meses	BSID-II

A seguir serão apresentados os resultados da metanálise, segundo o tipo de desfecho avaliado. Na presença de heterogeneidade, isto é, teste χ^2 com $p < 0,10$ ou 12 de Higgins acima de 30%, as medidas sumário (diferença de médias) foram

obtidas através de modelos de efeitos aleatórios. Na ausência de heterogeneidade foi utilizado o modelo de efeitos fixos.

Cinco Ensaios Clínicos Randomizados Controlados avaliaram os efeitos dos Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (DHA e AA) sobre o desenvolvimento neurológico do recém-nato a termo: aplicação da Escala de Bayley (MDI e PDI) aos 12 e 18 meses de idade.

5.1. ANÁLISE COMPARATIVA DA ESCALA DE BAYLEY (MDI)

5.1.1 Grupos Fórmula Suplementada com DHA e AA e Fórmula Controle

Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, quando observada a presença heterogeneidade elevada pelo cálculo do I² de Higgins (54.2%).

Os valores da medida sumária não mostram uma diferença estatisticamente significativa: - 0.16 (IC de - 3.1 a 2,8) no Escore da Escala de Bayley entre o grupo suplementado e o grupo Controle.

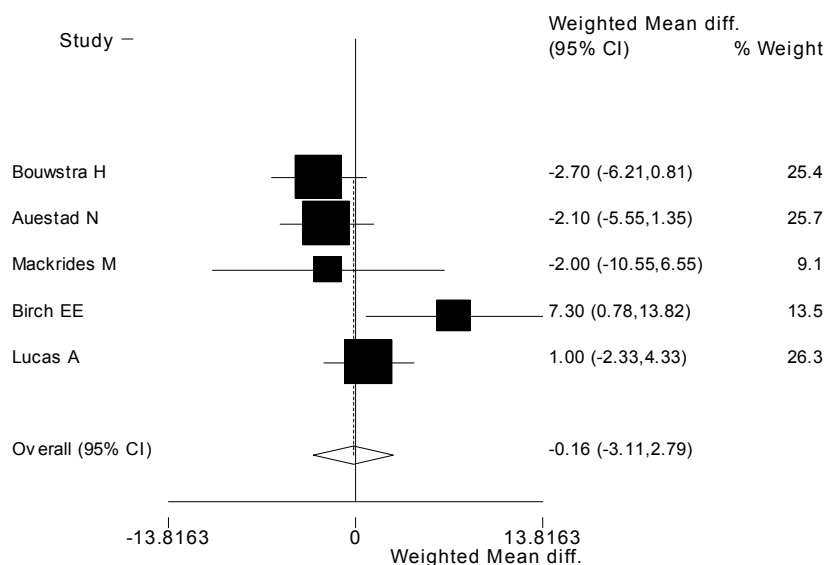


Gráfico 1: Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Controle - MDI

Com base na análise gráfica do Forest Plot e em virtude do pequeno número de estudos e do grau de heterogeneidade encontrada, optamos pela análise de sensibilidade e pela retirada do estudo Birch e colaboradores (2000).

Após a análise de sensibilidade não se observou heterogeneidade e os valores da medida sumária continuaram a não mostrar uma diferença estatisticamente significativa: - 1.2 (IC de -3.1 a 0.6) no Escore da Escala de Bayley entre o grupo suplementado e o grupo Controle.

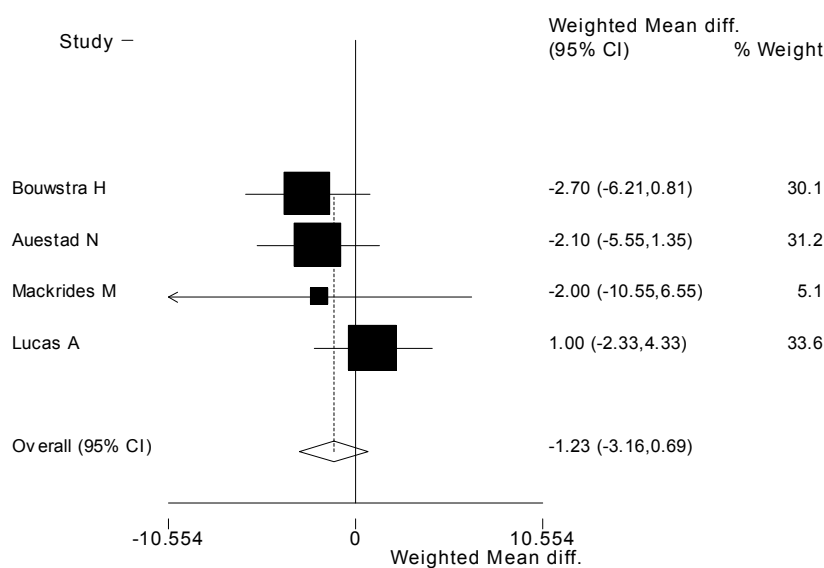


Gráfico 2: Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Controle - MDI

5.1.2 Grupos Fórmula Suplementada com DHA e AA e Aleitamento Materno

Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, quando observada a presença heterogeneidade Moderada pelo cálculo do I^2 de Higgins (47.5%). Os valores da medida sumária mostram uma diferença estatisticamente significativa: - 4.14 (IC de - 6.9 a - 1.3) no Escore da Escala de Bayley entre o grupo suplementado e o grupo Aleitamento Materno.

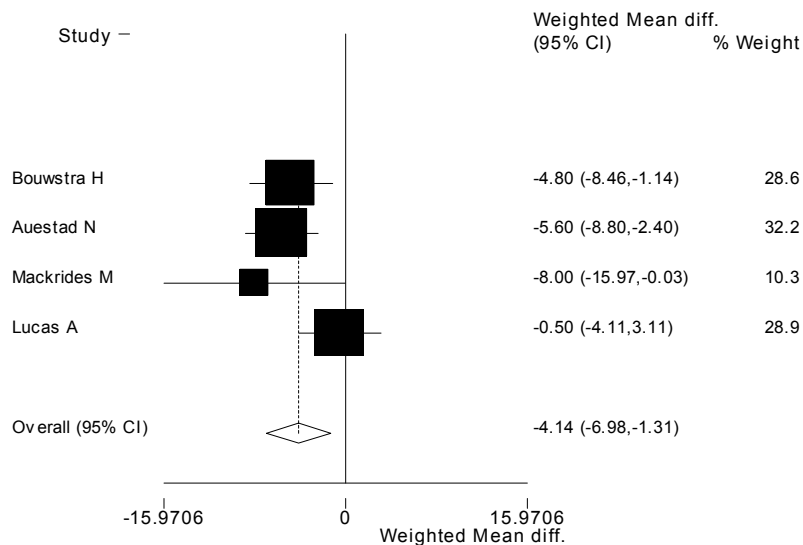


Gráfico 3: Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Aleitamento Materno - MDI

Neste caso, o estudo de Birch e colaboradores (2000) não foi incluído porque não houve em sua análise um grupo Aleitamento Materno. Realizando a Análise de sensibilidade e retirando-se o estudo Lucas e colaboradores (1999) obtivemos o seguinte resultado:

A heterogeneidade apresentou-se ausente e os valores da medida sumária mostram uma diferença estatisticamente significativa: - 5.4 (IC de - 7.8 a - 3.1) no Escore da Escala de Bayley entre o grupo suplementado e o grupo Aleitamento Materno.

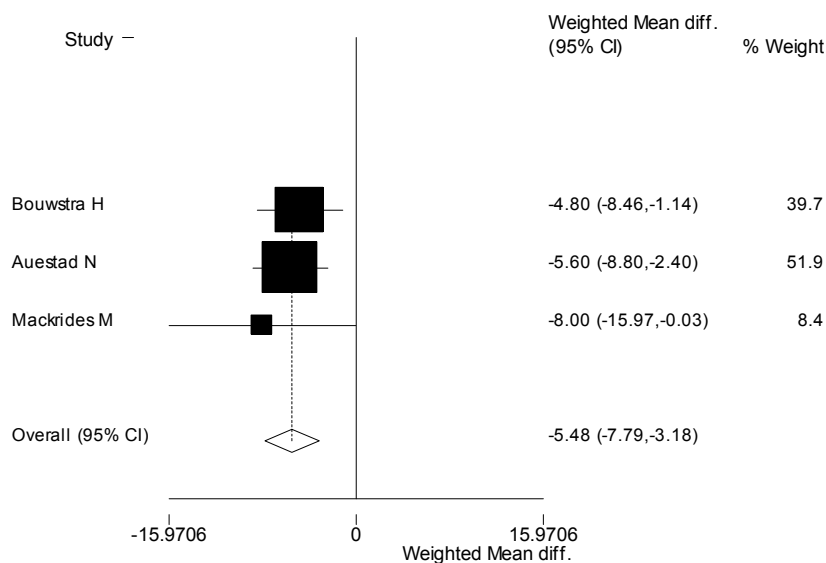


Gráfico 4: Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Aleitamento Materno - MDI

5.1.3 Grupos Fórmula Controle e Aleitamento Materno

Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos fixos, pois foi observada a ausência de heterogeneidade pelo cálculo do I^2 de Higgins.

Os valores da medida sumária mostram uma diferença estatisticamente significativa: - 2.7 (IC de - 4.6 a - 0.9) no Escore da Escala de Bayley entre o grupo Controle e o grupo Aleitamento Materno.

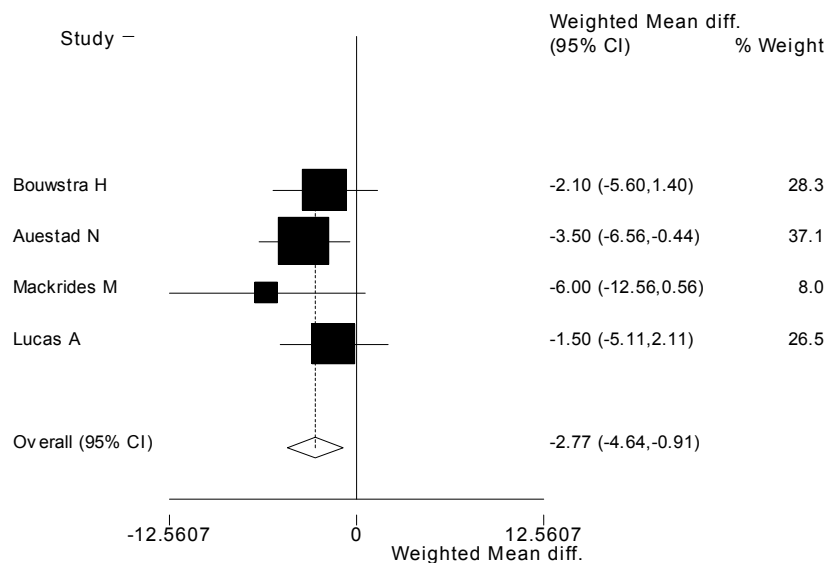


Gráfico 5: Escala de Bayley - Grupo Controle e Grupo Aleitamento Materno - MDI

5.2 ANÁLISE COMPARATIVA DA ESCALA DE BAYLEY (PDI)

5.2.1 Grupos Fórmula Suplementada com DHA e AA e Fórmula Controle

Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, quando observada a presença heterogeneidade Leve pelo cálculo do I^2 de Higgins (11.1%).

Os valores da medida sumária não mostram uma diferença estatisticamente significativa: - 0.81 (IC de - 0.83 a 2,46) no Escore da Escala de Bayley entre o grupo suplementado e o grupo Controle.

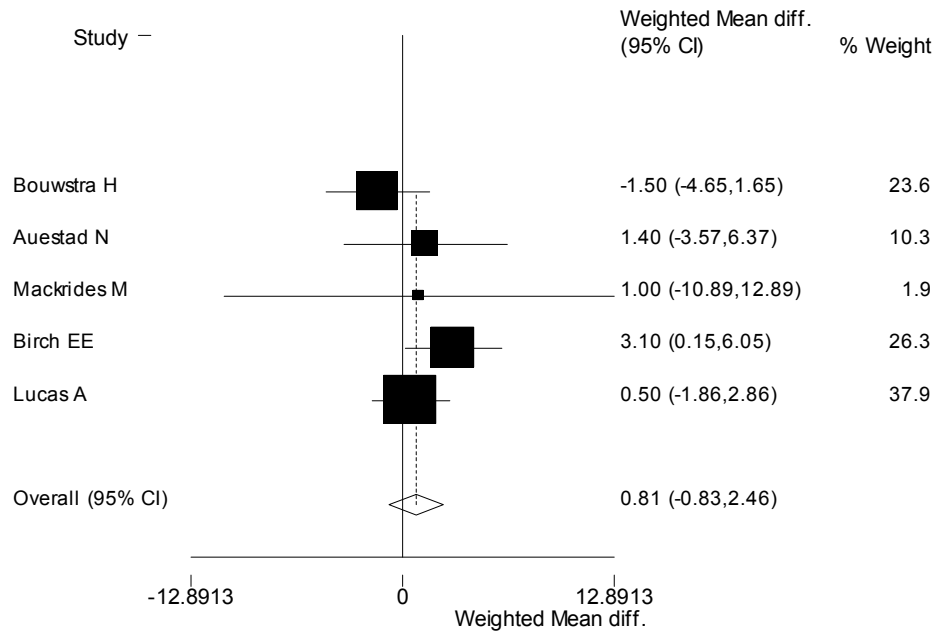


Gráfico 6: Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Controle - PDI

Com base na análise gráfica do Forest Plot e em virtude do pequeno número de estudos e do grau de heterogeneidade encontrada, optamos pela análise de sensibilidade e pela retirada do estudo de Birch e colaboradores (2000). A heterogeneidade tornou-se ausente.

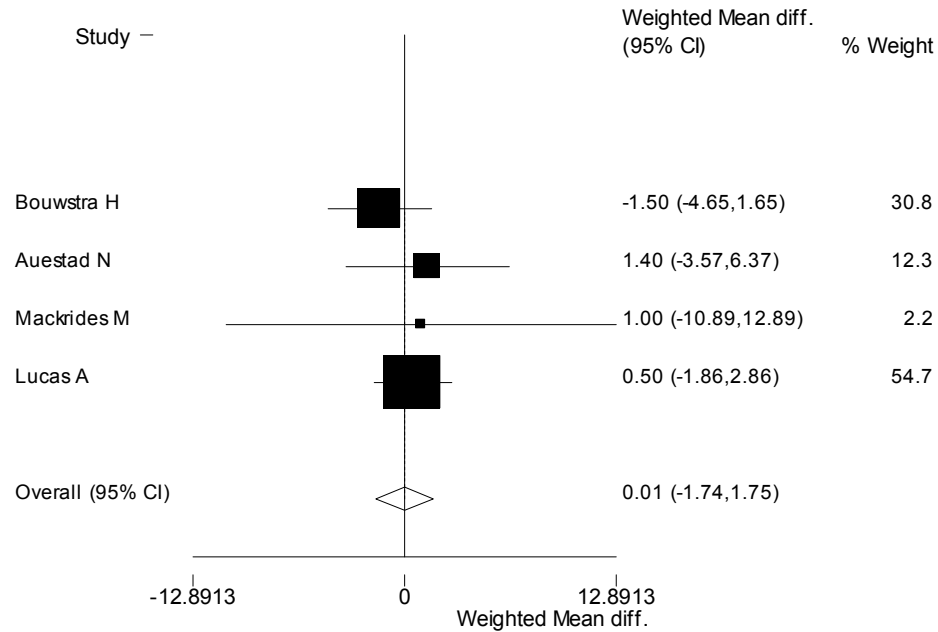


Gráfico 7: Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Controle - PDI

5.2.2 Grupos Fórmula Suplementada com DHA e AA e Aleitamento Materno

Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, quando observada a presença heterogeneidade elevada pelo cálculo do I^2 de Higgins (63.9%).

Os valores da medida sumária não mostram uma diferença estatisticamente significativa: - 0.1 (IC de - 3.6 a 3.4) no Escore da Escala de Bayley entre o grupo suplementação e o grupo Aleitamento Materno.

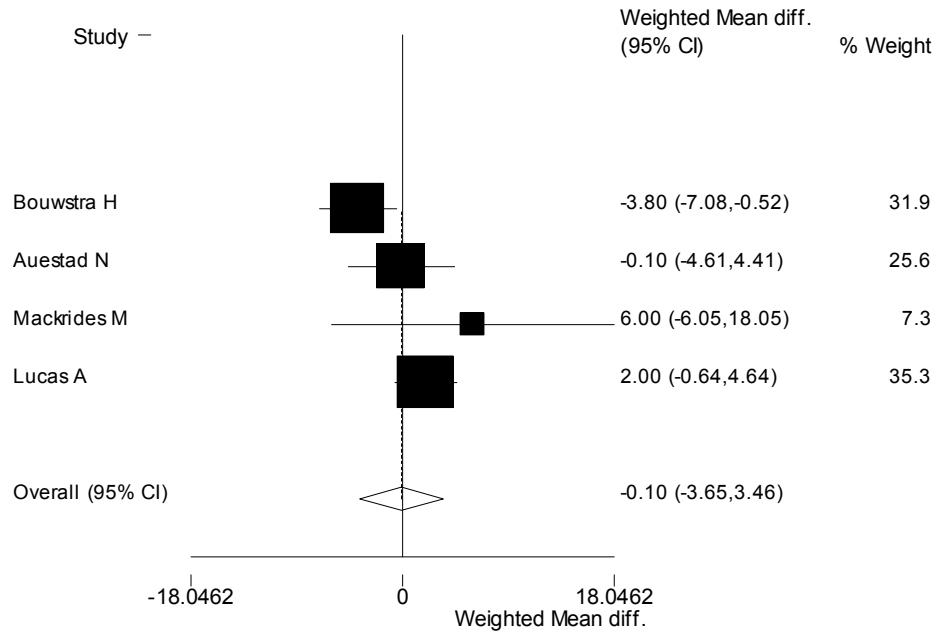


Gráfico 8: Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Aleitamento Materno - PDI

Realizando a Análise de Sensibilidade e retirando o estudo Bouwstra e colaboradores (2005), a heterogeneidade torna-se ausente.

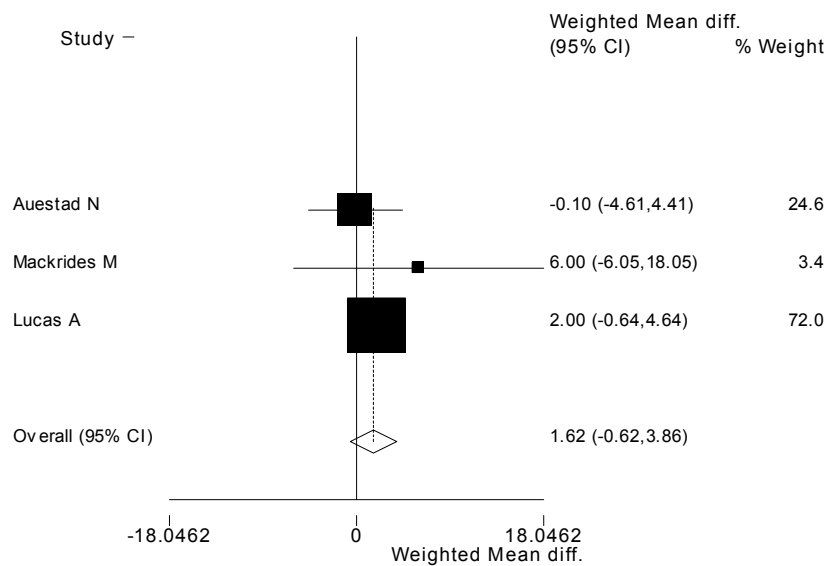


Gráfico 9: Escala de Bayley - Grupo Suplementação e Grupo Aleitamento Materno - PDI

5.2.3 Grupos Fórmula Controle e Aleitamento Materno

Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, quando observada a presença heterogeneidade moderada pelo cálculo do I^2 de Higgins (35.1%).

Os valores da medida sumária não mostram uma diferença estatisticamente significativa: -0.1 (IC de -2.6 a 2.2) no Escore da Escala de Bayley entre o grupo Controle e o grupo Aleitamento Materno.

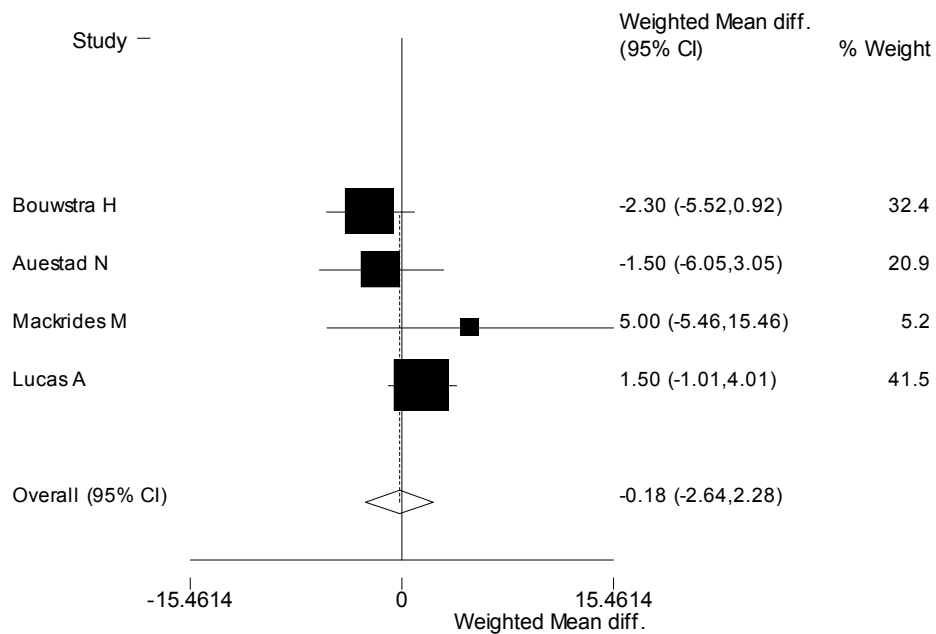


Gráfico 10: Escala de Bayley - Grupo Controle e Grupo Aleitamento Materno - PDI

Realizando a Análise de Sensibilidade e retirando o estudo Lucas e colaboradores (1999), a heterogeneidade torna-se ausente.

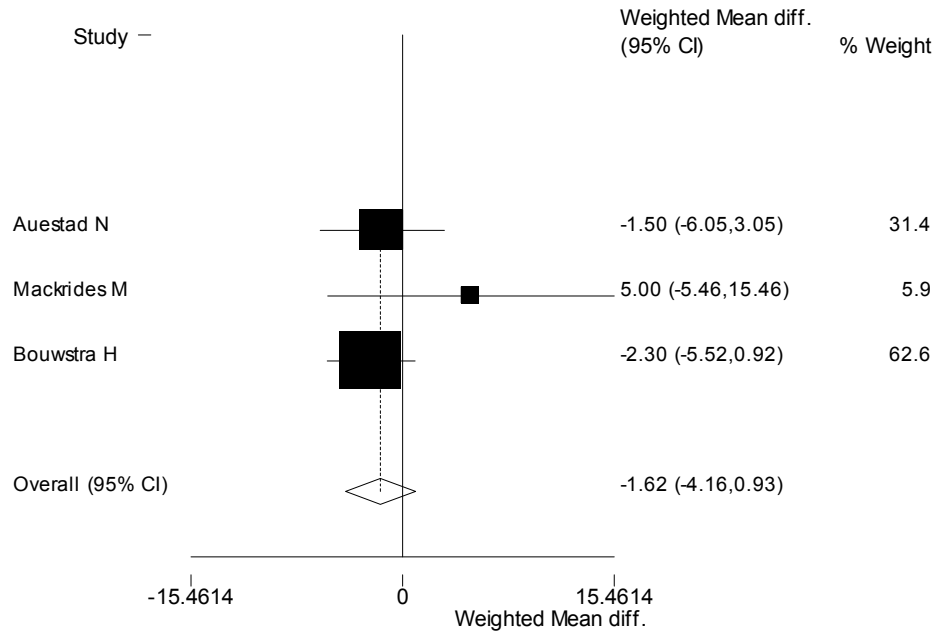


Gráfico 11: Escala de Bayley - Grupo Controle e Grupo Aleitamento Materno - PDI

6 DISCUSSÃO

Este trabalho demonstra a supremacia do Aleitamento Materno frente às fórmulas lácteas para o desenvolvimento cognitivo do recém-nato a termo.

Embora estudos recentes apontem para a importância da inclusão dos ácidos graxos DHA e AA nas fórmulas lácteas infantis (McCANN; AMES, 2005), chamou a atenção o fato de não ter sido observada diferença nos escores de MDI e PDI entre os grupos controle e suplementação, apesar dos estudos terem utilizado diferentes concentrações de DHA e AA.

A literatura vem sugerindo ao longo dos anos que bebês alimentados ao seio materno apresentam um desenvolvimento superior àqueles alimentados por fórmulas e que esta vantagem aumenta com a duração da amamentação (PAINE; MAKRIDES; GIBSON, 1999). No entanto, esta metanálise observou que este benefício ocorre independente do período de aleitamento materno, visto que os estudos metanalisados utilizaram diferentes períodos de aleitamento materno e administração de fórmula láctea. É interessante também salientar que, individualmente, cada estudo utilizou o mesmo período de administração das fórmulas e de aleitamento materno.

Alguns autores sugerem que questões metodológicas poderiam ser responsáveis pelas diferenças nos resultados de múltiplos estudos descritos na literatura. Consideram as diferentes concentrações de ácidos graxos, diferentes períodos de administração das fórmulas e até a utilização de diferentes versões da Escala de Bayley, visto que a BSID-II dá mais ênfase às questões cognitivas que a primeira versão da Escala (LUCAS et al., 1999; BIRCH et al., 2000; AUESTAD et al., 2001), como fatores que influenciariam os resultados dos estudos.

No entanto, esta metanálise observou que o benefício do aleitamento materno ocorre independente destes fatores, visto que os estudos metanalisados utilizaram diferentes períodos de aleitamento materno e administração de fórmula láctea, diferentes concentrações de DHA e AA e diferentes versões da Escala de Bayley.

Por outro lado, vale salientar que o único estudo metanalisado que não utilizou grupo aleitamento materno verificou um efeito significativo positivo no escore de MDI do grupo suplementação, com relação ao controle. Este estudo utilizou a

maior concentração de ácido araquidônico descrita entre os trabalhos metanalisados (BIRCH et al., 2000).

É muito importante também considerarmos que com exceção da concentração de DHA e AA, a composição nutricional das fórmulas administradas foi muito semelhante entre e os estudos e àquela esperada para o leite Materno.

Destaca-se também que a descrição da composição do leite materno nos estudos metanalisados foi muito semelhante, o que reafirma a posição da Organização Mundial de Saúde e da Sociedade Brasileira de Pediatria anteriormente citada. No entanto, deve ser considerado que esses estudos foram conduzidos em populações com condições sócio-econômicas diferenciadas da realidade brasileira.

Muitos estudos que avaliam a associação entre aleitamento materno e desenvolvimento são realizados em populações com boas condições sócio-econômicas. Em geral, mães bem sucedidas na amamentação provêm de um bom ambiente domiciliar e com boas condições sócio-econômicas e educacionais (PAINE; MAKRIDES; GIBSON, 1999; BARTELS; VAN BEIJSTERVELDT; BOOMSMA, 2009), o que poderia funcionar como um viés para conclusão.

O inverso também é verdadeiro, pois em populações de baixa renda e baixo nível educacional é pequeno o número de mulheres que amamentam (EICKMANN et al., 2007).

Contudo, os autores supracitados, demonstraram o benefício da amamentação ao longo do primeiro mês de vida no MDI avaliado aos 12 meses de idade, em população de baixa renda, baixo nível educacional e ambiente domiciliar desfavorável, mas não foi evidenciada diferença para o escore do PDI.

Muito interessante foi esta metanálise ter identificado uma diferença no aspecto cognitivo da escala, favorecendo o grupo aleitamento materno e não ter sido observada diferença entre os grupos no aspecto psicomotor da avaliação.

É possível que o benefício encontrado para o MDI esteja associado à autoconfiança e segurança adquiridos no contato do bebê com a mãe, através da amamentação no período inicial da vida. Também, bebês amamentados ao seio materno demonstram ser mais atentos e a atenção é uma importante característica para um bom desempenho na avaliação do MDI (EICKMANN et al., 2007).

Ross (1987) demonstrou que bebês que apresentaram um desempenho desfavorável no MDI têm um temperamento com baixos níveis de adaptabilidade e persistência e uma tendência a retrair-se diante de uma novidade

Curiosamente, os estudos demonstram que o desenvolvimento mental de bebês do sexo masculino é mais influenciado pela amamentação e pelo estresse do ambiente psicossocial do que dos bebês do sexo feminino. Não se conhece ainda o mecanismo responsável por estas diferenças, mas parece que os bebês do sexo masculino são mais sensíveis aos fatores nutricionais, ambientais e emocionais (ANDRACA et al., 1998; PAINE; MAKRIDES; GIBSON, 1999; EICKMANN et al., 2007).

Muito considerado nos estudos tem sido a avaliação do ambiente em que vive e se desenvolve o bebê, quantificando o apoio social, emocional e cognitivo que recebem. Os bebês que desfrutam de um ambiente domiciliar com maior aceitabilidade, organização do ambiente e envolvimento dos pais tendem a apresentar um escore de MDI superior àqueles que não desfrutam das mesmas condições. A capacidade da mãe em atender às necessidades do bebê e o envolvimento da mãe com o bebê têm um efeito positivo significativo sobre o desenvolvimento, tanto das habilidades mentais quanto motoras (ANDRACA et al., 1998; BOUWSTRA et al., 2005).

Alguns estudos demonstram que o PDI pode ser afetado pelo baixo peso do bebê ao nascer, pelo ambiente domiciliar e considera a importância da educação e da presença paterna, tanto por seu apoio direto ao bebê quanto pelo apoio indireto que representa à mãe da criança (PINELLI; SAIGAL; ATKINSON, 2003; BOUWSTRA et al., 2005). Seguindo o mesmo raciocínio, outros estudos demonstraram também que o sexo masculino é considerado como uma condição favorável para o desenvolvimento motor (ANDRACA et al., 1998).

Modelos de desenvolvimento psicobiológico enfatizam a importância da interação entre diferentes fatores para o desenvolvimento (EICKMANN et al., 2007). Com relação ao aspecto biológico, sugerem que outros ingredientes ativos, além dos LCPUFA, presentes no leite materno, podem afetar o desenvolvimento neurológico do recém-nato, como hormônios, oligossacarídeos, fatores de crescimento e glicoproteínas (SACKER; QUIGLEY; KELLY, 2006; VOHN et al., 2006).

Entretanto, outros trabalhos associam os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, especialmente o DHA e o AA, com o efeito benéfico da amamentação sobre o desenvolvimento neurológico do recém-nato (BARTELS; VAN BEIJSTERVELDT; BOOMSMA, 2009), pois os LCPUFA são os principais

constituintes de membrana do sistema nervoso central e importantes para a função neural normal (SACKER; QUIGLEY; KELLY, 2006; VOHN et al., 2006).

Makrides e colaboradores (2000) sugerem, por outro lado, que substâncias presentes nas fórmulas lácteas não sejam benéficas para o desenvolvimento neurológico do recém-nato. No entanto, não identificam tais substâncias e por que mecanismos de ação atuam. Beyerlein e colaboradores (2010) demonstraram que bebês que receberam fórmula com suplementação com LCPUFA apresentaram escores menores na escala de Bayley quando comparados ao grupo sem suplementação.

Desta forma, esta metanálise sugere que o benefício do aleitamento materno sobre o desenvolvimento cognitivo do recém-nato a termo seja um somatório de múltiplos fatores: genéticos, nutricionais, sócio-culturais e psicológicos.

Sugere também que os LCPUFA não sejam os únicos fatores biológicos envolvidos, já que não foi observada diferença entre os grupos controle e suplementação.

Queremos ressaltar que foram encontrados na literatura poucos estudos com desenho semelhante em população de baixa renda e baixo nível educacional e sócio-cultural.

Apesar do estímulo à amamentação, nossa população carece de programas que promovam uma integração psicossocial aliada ao estímulo à amamentação, enfatizando a importância da relação mãe-bebê.

Considerando que o benefício da amamentação seja multifatorial, o que podemos esperar da evolução do desenvolvimento cognitivo e psicomotor de bebês que na maioria das vezes são alimentados por fórmulas lácteas que não contém LCPUFA e que convivem em famílias de baixo nível educacional, social, cultural e com pouco ou, muitas vezes, ausência de suporte afetivo?

7 CONCLUSÃO

Esta metanálise confirma a importância do Aleitamento materno para o desenvolvimento cognitivo do recém-natos a termo. Entretanto, não podemos afirmar o mesmo com relação ao desenvolvimento psicomotor.

Sugerimos a realização de um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado em que um quarto grupo seja inserido: o grupo de bebês alimentados com leite materno proveniente de banco de leite com o objetivo de comparar o desenvolvimento cognitivo dos bebês alimentados ao seio materno com àqueles alimentados com leite humano, porém com mamadeira.

Sugerimos também a aplicação do HOME (índice para avaliação do ambiente domiciliar) para o seguimento dos bebês nascidos no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e o desenvolvimento de um programa de apoio à amamentação.

Embora este estudo não tenha observado diferença entre os grupos controle e fórmula com suplementação não é possível afirmar a ausência de efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa sobre o desenvolvimento cognitivo e psicomotor dos recém-natos, dado o número reduzido de estudos metanalisados e a complexidade na interpretação das intervenções nutricionais precoces e sua relação com o desenvolvimento do sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J.A.G.; NOVAK, F.R. Amamentação: Um híbrido natureza-cultura. *J Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5 Supl., p. S119-S125, 2004.

ANDERSON, J.W.; JOHNSTONE, B.M.; REMLEY D.T. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.*, [S.l.], v. 70, n. 4, p. 525-535, oct. 1999.

ANDRACA, I.; PINO, P.; PARRA, A.; CASTILLO, F.R.M. Factores de riesgo para el desarrollo psicomotor en lactantes nacidos en óptimas condiciones biológicas. *Rev Saúde Pública*, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 138-147, apr. 1998.

AUESTAD, N.; HALTER, R.; HALL, R.T.; BLATTER, M.; BOGLE, M.L.; BURKS, W.; ERICKSON, J.R.; FITZGERALD, K.M.; DOBSON, V.; INNIS, S.M.; SINGER, L.T.; MONTALTO, M.B.; JACOBS, J.R.; QIU, W.; BORNSTEIN, M.H. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics*, [S.l.], v. 108, n. 2, p. 372-381, aug. 2001.

BARTELS, M.; VAN BEIJSTERVELDT, C.E.; BOOMSMA, D.I. Breastfeeding, Maternal Education and Cognitive Function: A Prospective Study in Twins. *Behav Genet.*, [S.l.], v. 39, p. 616-622, aug. 2009.

BAYLEY, N. *Manual Bayley Scales of Infant Development*. 2ª ed. San Antonio: Psychological Corporation, 1993. 360 p.

BELKIND-GERSON, J.; CARREÓN-RODRÍGUEZ, A.; CONTRERAS-OCHOA, C.O.; ESTRADA-MONDACA, S.; PARRA-CABRERA, M.S. Fatty Acids and Neurodevelopment, *Journal of Pediatr Gastroenterol Nutr.*, [S.l.], v. 47, n. Supl. 1, p. S7-S9, aug. 2008.

BEYERLEIN, A.; HADDERS-ALGRA, M.; KENNEDY, K.; FEWTRELL, M.; SINGHAL, A.; ROSENFELD, E.; LUCAS, A.; BOUWSTRA, H.; KOLETZKO, B.; VON KRIES, R. Infant formula supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids has no effect on Bayley developmental scores at 18 months of age--IPD meta-analysis of 4 large clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, [S.l.], v. 50, n. 1, p. 79-84, jan. 2010.

BIBLIA SAGRADA. 188ª ed. São Paulo: Editora Ave Maria, p. 101-102, 2009.

BIRCH, E.E.; GARFIELD, S.; HOFFMAN, D.R.; UAUY, R.; BIRCH, D.G. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol.*, [S.I.], v. 42, n. 3, p. 174-181, mar. 2000.

BOUWSTRA, H.; DIJCK-BROUWER, D.A.; BOEHM, G.; BOERSMA, E.R.; MUSKIET, F.A.; HADDERS-ALGRA, M. Long-chain polyunsaturated fatty acids and neurological developmental outcome at 18 months in healthy term infants. *Acta Paediatr.*, [S.I.], v. 94, n. 1, p. 26-32, jan. 2005.

CAMINHA, M.F.C.; SERVA, V.B.; ARRUDA, I.K.G.; BATISTA FILHO, M. Historical, scientific, socio-economic and institutional aspects of maternal breastfeeding. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, Recife, v. 10, n. 1, p. 25-37, jan./mar. 2010.

CASTILHO, S.D.; BARROS FILHO, A.A. The history of infant nutrition. *J Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p. 179-188, 2010.

DEEKS, J.J.; ALTMAN, D.G.; BRADBURN, N.J. Statistical Methods for examining Heterogeneity and combining results from several studies in Meta-analysis. In: EGGER, N.; SMITH, G.D.; ALTMAN, D.G. (Orgs.). *Systematic Reviews in Health Care*. 2ª ed., London: BMJ Books, 2001. p. 285-312.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*, [S.I.], v. 7, p. 177-188, 1986.

EICKMANN, S.H.; DE LIRA, P.I.; LIMA, M.C.; COUTINHO, S.B.; TEIXEIRA, M.L., ASHWORTH, A. Breastfeeding and mental and motor development at 12 months in a low-income population in northeast Brazil. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, [S.I.], v. 21, n. 2, p. 129-137, mar. 2007.

GIBSON, R.A.; MAKRIDES, M. Long-chain polyunsaturated fatty acid in breast milk: are they essential? *Adv Exp Med Biol.*, [S.I.], v. 501, p. 375-383, 2001.

GREER, F.R. Commentary: concerns for complementary feeding of Infants in Brazil. *J Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p. 169-170, 2010.

HIGGINS, J.P.; THOMPSON, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statist Med.*, [S.l.], v. 21, n. 1, p. 1539-1558, jun. 2002.

JADAD, A.R.; MOORE, R.A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D.J.; GAVAGHAN, D.J.; MCQUAY, H.J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.*, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

LUCAS, A.; STAFFORD, M.; MORLEY, R.; ABBOTT, R.; STEPHENSON, T.; MACFADYEN, U.; ELIAS-JONES, A.; CLEMENTS, H. Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant formula milk: a randomized trial. *Lancet*, [S.l.], v. 354, n. 9194, p. 1948-1954, dec. 1999.

MAKRIDES, M.; NEUMANN, M.A.; SIMMER, K.; GIBSON, R.A. A critical appraisal of the role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on neural indices of term infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, [S.l.], v. 105, n. 1 Pt. 1, p. 32-38, jan. 2000.

McCANN, J.C.; AMES, B.N. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in human and animals. *Am J Clin Nutr.*, [S.l.], v. 82, p. 281-295, aug. 2005.

MURRAY, R.K.; GRANNER, D.K.; RODWELL, V.W. *Harper Bioquímica Ilustrada*. 27ª ed., São Paulo: McGraw-Hill Brasil, 2008. 632 p.

PAINE, B.J.; MAKRIDES, M.; GIBSON, R.A. Duration of breast-feeding and Bayley's Mental Developmental Index at 1 year of age. *J Paediatr Child Health.*, [S.l.], v. 35, n. 1, p. 82-85, feb. 1999.

PINELLI, J.; SAIGAL, S.; ATKINSON, S.A. Effect of breastmilk consumption on neurodevelopmental outcomes at 6 and 12 months of age in VLBW infants. *Advances in Neonatal Care*, [S.l.], v. 3, n. 2, p. 76-87, apr. 2003.

ROSS, G. Temperament of preterm infants: its relationship to perinatal factors and one-year outcome. *J Dev Behav Pediatr.*, [S.l.], v. 8, p. 106-110, apr. 1987.

SACKER, A.; QUIGLEY, M.A.; KELLY, I.J. Breastfeeding and development delay: findings from Millennium Cohort Study. *Pediatrics*, [S.l.], v. 118, n. 3, p. 682-689, sept. 2006.

SIMMER, K.; PATOLE, S.K.; RAO, S.C. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev.*, [S.l.], n. 1, p. CD000376, jan. 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Semana Mundial da Amamentação.

Disponível em:

https://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=88&id_detalhe=1314&tipo_de_talhe=s. Acesso em 21 de ago. 2010.

TINOCO, S.M.B.; SICHIERI, R.; MOURA, A.S.; SANTOS, F.S.; CARMO, M.G.T. Importância dos ácidos graxos essenciais e os efeitos dos ácidos graxos trans do leite materno para o desenvolvimento fetal e neonatal. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, n. 23, n. 3, p. 525-534, mar. 2007.

UAUY, R.; HOFFMAN, D.R.; MENA, P.; LLANOS, A.; BIRCH, E.E. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr.*, [S.l.], v. 143, n. Supl 4, p. S17-S25, oct. 2003.

VIANNA, L.M. A influência das vitaminas lipossolúveis na composição dos fosfolipídios de membrana e sua repercussão fisiológica. *Revista Nutrição Brasil*, São Paulo, v. 3, p. 161-164, set. 2002.

VOHR, B.R.; POINDEXTER, B.B.; DUSICK, A.M.; MCKINLEY, L.T.; WRIGHT, L.L.; LANGER, J.C.; POOLE, W.K.; NICHD NEONATAL RESEARCH NETWORK. Beneficial effects of Breast Milk in the neonatal intensive care unit on development outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics*, [S.l.], v. 118, n. 1, p. 115-123, jul. 2006.