

A linhaça (*Linum usitatissimum*) como fonte de ácido α -linolênico na formação da bainha de mielina

Flaxseed (Linum usitatissimum) as a source of α -linolenic acid in the development of the myelin sheath

Kátia Calvi Lenzi de ALMEIDA¹
Gilson Teles BOAVENTURA²
Maria Angélica GUZMAN-SILVA³

RESUMO

A linhaça (*Linum usitatissimum*) é uma semente oleaginosa que tem sido estudada por seus efeitos benéficos à saúde. É considerada um alimento funcional, pelo fato de ser uma fonte natural de fitoquímicos, e por conter o ácido graxo α -linolênico (C18:3 n-3), que pode ser metabolicamente convertido nos ácidos docosaexahenóico (C22:6 n-3) e eicosapentaenóico (C20:5 n-3), sendo o primeiro essencial para o desenvolvimento do sistema nervoso central. Durante o crescimento do cérebro, há uma grande incorporação do ácido docosaexahenóico, que tem papel importante na formação de suas membranas celulares. Diante disto, esta comunicação visa a abordar os prováveis mecanismos pelos quais o ácido docosaexahenóico, proveniente do ácido α -linolênico presente abundantemente na semente de linhaça, interfere na formação da bainha de mielina, assim como relatar a técnica mais adequada para visualização desta bainha.

Termos de indexação: Ácidos graxos essenciais. Alimentos funcionais. Linhaça. Mielina.

ABSTRACT

Flaxseed is an oily seed that has been studied for its beneficial health effects. It is considered a functional food because it is a natural source of phytochemicals and contain the fatty acid α -linolenic acid (C18:3 n-3) that can be metabolically converted into docosahexaenoic acid (C22:6 n-3) and eicosapentaenoic acid (C20:5 n-3). The

¹ Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia. R. Mário Santos Braga, 30, 4º andar, Valonguinho, Centro, 24020-140, Niterói, RJ, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: K.C.L. ALMEIDA. E-mail: <calvilenzi@gmail.com>.

² Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Nutrição, Departamento de Nutrição e Dietética. Niterói, RJ, Brasil.

³ Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Departamento de Patologia. Niterói, RJ, Brasil.

former is essential for the development of the central nervous system. During brain growth, there is a great incorporation of docosahexaenoic acid which plays an important role in the formation of cell membranes. This communication intended to address the likely mechanisms by which docosahexaenoic acid originating from α -linolenic acid, present in abundance in flaxseed, interferes in the formation of the myelin sheath and report the best method to see this structure.

Indexing terms: Fatty acids essential. Functional food. Flaxseed. Myelin.

INTRODUÇÃO

As fibras nervosas do cérebro estão envolvidas por uma membrana isoladora de múltiplas camadas, denominada bainha de mielina. Esta é altamente enriquecida com o Ácido Docosaehexaenóico (DHA) (C22:6 n-3), que é um Ácido Graxo de Cadeia Longa (LCPUFA)¹. A bainha de mielina permite a condução dos impulsos elétricos ao longo da fibra nervosa com velocidade e precisão. No entanto, quando a bainha de mielina é lesionada, os nervos não conduzem os impulsos de forma adequada².

Durante o pico de crescimento cerebral e o início da mielinização, há um rápido acúmulo de ácidos graxos saturados, insaturados e poliinsaturados de cadeia longa³. Estes últimos são incorporados em grandes quantidades nos lipídios estruturais durante o desenvolvimento do Sistema Nervoso (SN)⁴, de forma que a deficiência destes ácidos, durante esta fase, tem sido relacionada com anormalidades comportamentais¹. O acúmulo de DHA no cérebro em desenvolvimento tem como fonte, em parte, os ácidos graxos captados da circulação materna⁵ e os fornecidos pelo leite materno⁶. Desta forma, uma apropriada oferta no período pré e pós-natal de LCPUFA é essencial para o crescimento fetal e neonatal normal⁷⁻⁹, desenvolvimento da função neurológica^{8,9}, aprendizado e comportamento.

Diante disto, este trabalho pretende elucidar o mecanismo pelo qual o ácido docosaehexaenóico (C22:6 n-3) - DHA, oriundo do ácido α -linolênico, proveniente da linhaça, interfere na formação das bainhas de mielina, assim como o melhor método de análise para mostrar esta incorporação no tecido nervoso de ratos.

A linhaça

A produção mundial de linhaça se encontra entre 2 300 000 e 2 500 000 toneladas anuais, sendo o Canadá seu principal produtor. Na América do Sul, o maior produtor é a Argentina, com cerca de 80 toneladas/ano, já o Brasil apresenta uma produção menor de cerca de 21 toneladas/ano¹⁰.

Esta oleaginosa é rica em proteína, gordura e fibras dietéticas. A energia presente em 100 gramas de linhaça é de 396, sendo 109 provenientes de proteína e 287 de lipídios. Isto corresponde a 41% de lipídios, 21% de proteínas, 28% de fibras dietéticas, 4% de resíduo mineral e 6% de outros carboidratos (os quais incluem açúcares, ácidos fenólicos, lignano e hemicelulose)¹¹. A semente crua e armazenada em temperatura ambiente de 20°C é composta por, aproximadamente, 46% de ácidos graxos ω -3, 15% de ω -6, 24% de ácido graxo monoinsaturado e somente 15% de saturados¹².

O ácido α -linolênico (LNA - C 18:3 n-3) pode ser alongado até cadeias de, pelo menos, 20 ou 22 carbonos, dando origem aos ácidos Eicosapentaenóico (EPA) (C20:5 n-3) e DHA. Este processo metabólico é mediado pelas enzimas chamadas elongases e dessaturases, as quais participam da formação dos ácidos graxos poliinsaturados, ω -6 e ω -3, resultando em uma competição metabólica entre os dois grupos¹³.

As fibras dietéticas¹⁴, no total, respondem por 28% do peso seco de linhaça, e as proporções das fibras solúveis e insolúveis na semente variam entre 20:80 e 40:60. Esta semente é particularmente rica em potássio, fornecendo cerca de sete vezes mais que a banana (831mg/100g de linhaça)¹⁵. A vitamina E está presente primariamente

como gama-tocoferol, na quantidade de 552mg/100g da semente¹⁵, funcionando como um antioxidante biológico¹⁶.

Propriedades funcionais da linhaça

A linhaça está sendo estudada por seus efeitos benéficos à saúde e é considerada um alimento nutracêutico, pelo fato de ser uma fonte natural de fitoquímicos¹⁷. Portanto, há um grande interesse no aumento do seu consumo, principalmente pelo seu efeito anticarcinogênico¹¹ e antiaterogênico¹⁸ (diminuindo a Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e aumentando a Lipoproteína de Alta Densidade (HDL), vinculado ao conteúdo de compostos bioativos¹⁹. Os compostos bioativos têm ação antioxidante e, em oleaginosas, como a linhaça, ocorrem como derivados hidroxilados dos ácidos benzóico e cinâmico, cumarinas, flavonóides e lignanos¹². Entre os lignanos, tem sido identificado o diglucosídeo seicoisolariciresinol, potente devido à sua semelhança na estrutura química com o Ácido Nordihidroguaiarético (NDGA), conhecido como um antioxidante eficaz²⁰.

Arjmandi *et al.*²¹ e Cunnane *et al.*²², consideram ainda que os altos níveis de α -linolênico, da fibra solúvel e dos constituintes não protéicos presentes na semente de linhaça possuem um papel importante na redução das LDL, que se constituem em fator de risco de doença cardiovascular, quando acima dos valores recomendados.

Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar as ações dos lignanos *in vivo*, incluindo as atividades antiestrogênica, anticarcinogênica e antioxidante. Esta última atividade dos lignanos na linhaça funcionaria não somente inativando os radicais livres e as espécies reativas de oxigênio, mas também, tendo um efeito indireto *in vivo* nos sistemas antioxidantes endógenos, como, por exemplo, da enzima glutathione (GSH)²³.

Extratos etanólicos (95%) de linhaça exibem propriedades antioxidantes quando avaliados no sistema β -caroteno-ácido linoléico²⁴.

Sabe-se que os tocoferóis possuem uma forte atividade antioxidante, portanto a sua presença na semente de linhaça, especialmente o gama-tocoferol, determinada por Oomah *et al.*²⁵, reforçaria a atividade antioxidante desta semente.

Ácidos graxos

Os ácidos graxos são compostos essenciais das membranas das células do sistema imune, e são necessários para o crescimento e a manutenção das mesmas²⁶. Estudos em culturas de células, modelos animais e humanos têm indicado que a quantidade e o tipo de ácidos graxos influenciam no crescimento e na atividade de células imunes.

Os ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 influenciam no metabolismo dos eicosanóides, na expressão gênica e na comunicação intercelular¹. A composição dos ácidos graxos poliinsaturados das membranas celulares depende, em grande dimensão, da quantidade ingerida na dieta. Portanto, é necessário considerar as recomendações das quantidades apropriadas para o consumo diário destes ácidos graxos, que estão ao redor de uma proporção de ácido ômega-6/ômega-3, desde 5:1 até 10:1. Já na gravidez e na lactância, é recomendado garantir uma ingestão de 300mg/dia de DHA²⁷.

As duas classes de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6 são metabolicamente diferentes e possuem funções fisiológicas opostas, deste modo o equilíbrio nutricional é importante para conseguir a homeostase e o desenvolvimento normal do organismo²⁷. A mudança no nível dos poliinsaturados na dieta poderia influenciar a produção e a função biológica das citocinas, importantes mediadores biológicos cuja produção excessiva contribui com o desenvolvimento de diversas doenças. Os PUFA são ainda precursores de outros lipídios e de compostos chamados eicosanóides, que exercem um papel regulador tanto na fisiologia como nas condições mórbidas. Os eicosanóides também são potentes compostos biológicos, e atuam na modulação

da resposta imune e inflamatória, além de exercerem papel importante na agregação plaquetária, no crescimento e na diferenciação celular²⁸. Assim, a linhaça, bem como outras importantes fontes de ácido α -linolênico, pode ser incorporada à dieta para contribuir com a prevenção de algumas doenças^{1,29}.

Os eicosanóides formados a partir de um PUFA n-3 possuem menor poder inflamatório e vasomotor do que os derivados dos n-6, e podem apresentar funções antagônicas, apesar de utilizarem as mesmas enzimas conversoras²⁸. Além disso, o consumo aumentado dos ácidos graxos, sem uma proteção antioxidante adequada, pode levar à peroxidação lipídica *in vivo* e, portanto reduzir seus efeitos benéficos, sendo necessário para minimizar esses riscos, a utilização de níveis apropriados de antioxidantes¹⁸.

O DHA, proveniente do ácido α -linolênico, é essencial para o desenvolvimento do sistema nervoso¹. O conteúdo deste no cérebro e na retina é muito mais alto que em outros órgãos, e há mecanismos que mantêm esta quantidade alta durante períodos de deficiência³⁰. Este ácido graxo de grande importância para o funcionamento das membranas do SN é ricamente incorporado durante o crescimento cerebral^{8,27}. O DHA é acumulado no cérebro e na retina mais rapidamente durante o primeiro trimestre de vida intra-uterina e durante os primeiros meses após o nascimento, indicando que sua absorção é maior no período perinatal³¹. Os 30% dos ácidos graxos que compõem os fosfolípidios, principalmente fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina que enriquecem o tecido neural do cérebro, são DHA. Na retina e em regiões de sinapses, os fotoreceptores de membrana são altamente enriquecidos com DHA⁸.

Formação do sistema nervoso central

Com o nascimento, após o início da primeira mamada, as crias de ratos passam a receber da mãe uma dieta láctea pobre em glícídios e

rica em lipídios, pois, nesta fase, o metabolismo do recém-nascido está adaptado para utilizar lipídios como principal substrato energético³⁰.

Durante o pico de crescimento e o início da mielinização, há um rápido acúmulo de ácidos graxos saturados e insaturados de cadeia longa³. O acréscimo do teor de ácidos graxos no cérebro em desenvolvimento tem como fonte, em parte, os que são captados da circulação⁵.

Durante o desenvolvimento o peso do cérebro aumenta progressivamente, atingindo, em torno do 30º dia de vida pós-natal, o mesmo peso do cérebro dos animais adultos³². A deposição de lipídios neste órgão, que, até o 10º dia é muito inferior à da proteína, é importante em função do processo de mielinização³³. O conteúdo de DNA do cérebro de ratos atinge valores máximos ao redor do 16º dia de vida pós-natal indicando, portanto, que a proliferação celular já se encontra completa nesta idade³⁴, começando a fase de hipertrofia.

Uma vez que a síntese de ácidos graxos de cadeia longa é muito ativa durante o período pós-natal, os fosfolípidios (ricos em DHA) são necessários para o aumento das membranas celulares e para a mielinização³⁵, bem como estão associados à fluidez das membranas fosfolipídicas, assim como a função e a atividade das enzimas ligadas a estas membranas¹⁰.

As propriedades físicas dos fosfolípidios, são em parte determinadas pelo tamanho da cadeia carbônica e pelo grau de insaturação dos ácidos graxos que a compõe²⁶. Essas propriedades físicas, quando alteradas, afetam a habilidade dos fosfolípidios em manter sua função estrutural, assim como a manutenção da atividade normal das enzimas ligadas à membrana. A deficiência de ácidos graxos poliinsaturados nos fosfolípidios de membranas diminui a sua fluidez e, desse modo, pode alterar as funções das enzimas relacionadas às mesmas⁸.

As fibras nervosas do cérebro estão envolvidas por uma membrana isoladora de múltiplas

camadas, denominada bainha de mielina, que, de forma semelhante ao isolante de um cabo elétrico, permite a condução dos impulsos elétricos ao longo da fibra nervosa com velocidade e precisão³⁴. Ao nascer, muitos dos nervos dos bebês não possuem bainhas de mielina maduras, o que explica que os seus movimentos sejam inábeis e com falta de coordenação. O desenvolvimento normal destas é insuficiente em crianças nascidas com certas doenças hereditárias, como as doenças de Tay-Sachs, Niemann-Pick, Gaucher e a síndrome de Hurler. Este desenvolvimento anormal pode dar lugar a defeitos neurológicos permanentes e, freqüentemente, extensos³⁶.

Dessa forma, uma apropriada oferta no período pré e pós-natal de ácidos graxos é essencial para o desenvolvimento fetal e neonatal normal^{1,7,8}, o desenvolvimento e a função neurológica^{8,10}, a sensibilidade cognitiva³⁷, para o aprendizado e o comportamento³⁶. Estudos mostram que a nutrição intrauterina e, mais recentemente, pós-natal³⁸ pode influenciar a ocorrência de doenças crônicas no adulto, sugerindo que o início da nutrição na vida intrauterina, no período pós-nascimento e juvenil, tem um efeito marcante em idades mais avançadas. Isto demonstra a importância de uma adequada oferta dos ácidos graxos essenciais durante a gestação, a lactação e a infância, que se constituem em períodos vulneráveis para o desenvolvimento cerebral^{1,39}.

Bainha de mielina

No Sistema Nervoso Central (SNC), a mielina é formada pelos *oligodendrócitos*, principalmente aqueles situados entre as fibras nervosas da substância branca. Cada uma destas células atua envolvendo o segmento de uma fibra nervosa com a mielina, e os seus prolongamentos se enrolam em espiral, ao redor da fibra. O citoplasma do prolongamento é comprimido de volta para o corpo celular, de modo que o envoltório consiste em pouco mais do que camadas duplas de mem-

brana celular, com a presença de ácidos graxos, fosfolípidios e colesterol que compõem a mielina.

O processo de mielinização no SNC se inicia na substância cinzenta, próximo ao corpo celular de um neurônio, e avança ao longo do axônio até a substância branca nos primeiros dias do quarto mês da fase fetal em humanos, e ainda não está completo ao nascimento, de modo que algumas fibras só se tornam mielinizadas durante o primeiro ano de vida. A quantidade total de mielina aumenta do nascimento à maturidade, e fibras individuais tornam-se mais intensamente mielinizadas durante o período de crescimento⁴⁰.

Microscopia

Técnicas de microscopia eletrônica (ME) podem ser de grande utilidade para analisar a influência dos ácidos graxos ômega-3, sobre o processo de mielinização do SN em filhotes de ratos *Wistar*, porque oferecem boa resolução, sendo mais eficazes para a análise destas membranas.

Por ser um complexo lipoprotéico a mielina é dissolvida, em grande parte, por solventes lipídicos⁴¹. Assim, quando são preparados cortes do tecido nervoso em parafina, seu componente lipídico é extraído. Quando estes preparados são corados com hematoxilina e eosina, os locais nos quais a mielina está presente são observados como um espaço circular que parece vazio à microscopia óptica, exceto por um pequeno ponto arredondado que representa um corte transversal do axônio, o qual, *in vivo*, estava circundado pela mielina⁴².

Os fixadores comumente empregados no preparo para a microscopia eletrônica, como o ácido ósmico tornam a mielina insolúvel e ocorre a fixação desta camada, de modo que não é extraída durante o processamento⁴³.

As alterações degenerativas e o desaparecimento da bainha até podem ser revelados por corantes especiais em microscopia óptica, mas se

necessita da microscopia eletrônica para visualizar detalhes do processo ou alterações mais sutis, visto que os fragmentos fixados em formol e incluídos em parafina são cortados com uma espessura de, aproximadamente, 6µm e corados por hematoxilina e eosina; o que permite apenas o exame da arquitetura geral do nervo⁴⁴.

Já os fragmentos fixados em glutaraldeído, para visualização à microscopia eletrônica, são pós-fixados em tetróxido de ósmio, desidratados em acetona e incluídos em araldite, que é uma resina viscosa a qual, após polimerização, apresenta elevada dureza. Contudo, mantém a plasticidade necessária para obter cortes muito finos. Estes cortes são feitos em um ultramicrotomo com navalhas de vidro⁴², com espessura de, aproximadamente, 1µm, e corados por azul de toluidina "O" a 1%. A qualidade do preparado é melhor que os cortes de parafina, porque a preservação da estrutura é ótima e os cortes são mais finos. Este tipo de preparação permite visualizar bem os axônios mielínicos, cujas bainhas ficam coradas em azul escuro⁴³.

Para microscopia eletrônica, escolhe-se o melhor bloco, e são feitos cortes de 0,1µm usando navalha de diamante. Estes são colhidos em microgrades de cobre e contrastados com acetato de uranila por 20 minutos, e citrato de chumbo por mais 5 minutos, antes de serem examinados no microscópio eletrônico⁴².

Nesta microscopia, a arquitetura geral do nervo pode ser observada com mais detalhe e, geralmente, não ocorrem retrações. O aspecto é mais fiel à realidade *in vivo*. Diante disso, a alta resolução do microscópio eletrônico é indispensável para visualizar axônios mielínicos e, especialmente, os amielínicos, já que estes não são visíveis à microscopia óptica por serem muito finos.

CONCLUSÃO

As membranas celulares do sistema nervoso são altamente enriquecidas com o ácido doco-

saexahênico (C22:6 n-3) - DHA, oriundo do ácido α-linolênico, cuja ótima fonte é a semente de linhaça; recomendada na dieta principalmente durante a gestação e a lactação. Em adição, destaca-se a microscopia eletrônica como o melhor método de análise, para a visualização do efeito destes ácidos na morfologia do tecido nervoso.

COLABORADORES

K.C.L. ALMEIDA responsável pela confecção do manuscrito. M.A. GUZMÁN-SILVA e G.T. BOAVENTURA responsáveis pela orientação do trabalho.

REFERÊNCIAS

- Rodrigues-Cruz M, Tovar PAR, Del Prado M, Torres VTN. Molecular mechanisms of action and health benefits of polyunsaturated fatty acids. *Rev Invest Clin.* 2005; 57(3):457-72.
- Callegaro D. Esclerose múltipla. In: Nitrimi R, Bachesch AL, editores. *A Neurologia que todo médico deve saber.* São Paulo: Atheneu; 2003.
- Edmond J, Higa TA, Korsak RA, Berner EA, Lee WN. Fatty acid transport and utilization for the developing brain. *J Neurochem.* 1998; 70(3): 1227-34.
- Arbuckle LD, Innis SM. Docosahexaenoic acid is transferred through maternal diet to milk to tissues of natural milk-fed piglets. *J Nutr.* 1993; 123(10): 1668-75.
- Marbois BN, Ajie HO, Korsak RA, Sensharma DK, Edmond J. The origin of palmitic acid in brain of the developing. *Lipids.* 1992; 27(8):587-92.
- Dils RR. Mammary glands. In: Snyder F, editor. *Lipid metabolism in mammals.* New York: Plenum Press; 1977. v.2.
- Innis SM. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res.* 1991; 30(1):39-103.
- Carlson S. LCPUFA and functional development of pattern and term infants. In: Bindels JG, Goedhart AC, Visser HKA, editors. *Recent developments in infant nutrition.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996.
- Cohen SL, Ward WE. Flaxseed oil and bone development in growing male and female mice. *J Toxicol Environ Health A.* 2005; 68(21):1861-70.

10. Turatti JM. Óleos vegetais como fonte de alimentos funcionais. *Óleos & Grãos*, 2000; 56:20-7.
11. Turatti JM. A importância dos ovos numa dieta saudável. *Óleos e Grãos*. 2000; 56:20(2):20-7.
12. Gómez MEDB. Modulação da composição de ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 de ovos e tecidos de galinhas poedeiras, através da dieta I. Estabilidade oxidativa [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003.
13. Salem JN. Introduction to polyunsaturated fatty acids. *Background*. 1999; 3(1):1-8.
14. Harper CR, Edwards MJ, De Filipis AP, Jacobson TA. Flaxseed oil increases the plasma concentrations of cardioprotective (n-3) fatty acids in humans. *J Nutr*. 2006; 136(1):83-7.
15. Description and Composition of flax. In: Diane H, editor. *Flax: a health and nutrition primer*. Canadá: 2008 [cited 2008 May 19]. Available from: <<http://www.flaxcouncil.ca/english/index.php?p=primer&mp=nutrition>>.
16. Carter JF. Potential of flaxseed and flaxseed oil in baked goods and other products in human nutrition. *Cereal Foods World*. 1993; 38(10):753-9.
17. Caragay AB. Cancer-preventive foods and ingredients. *Food Technol*. 1998; 52(6):44-9.
18. Prasad K. Dietary flax seed in prevention of hypercholesterolemic atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1997; 132(1):69-76.
19. Yuan YV, Rickard SE, Thompson LU. Short-term feeding of flaxseed or its lignan has minor influence on *in vivo* hepatic antioxidant status in young rats. *Nutr Res*. 1999; 19(8):1233-43.
20. Shukla, VKS. Wanasundara PKJPD, Shahidi F. Natural antioxidants from oilseeds. In: Shahidi F, editor. *Natural antioxidants: chemistry, health effects and application*. Champaign: AOCS Press; 1997.
21. Arjmandi BH, Khan DA, Juma S, Drum ML, Venkatesh S, Sohn E, *et al*. Whole flaxseed consumption lowers serum LDL-cholesterol and lipoprotein concentrations in postmenopausal women. *Nutr Res*. 1998; 18(7):1203-14.
22. Cunnane SC, Ganguli S, Menard C, Liede AC, Hamadeh MJ, Chen Z, *et al*. High alfa-linolenic acid flaxseed: some nutritional properties in humans. *J Nutr*. 1993; 69(2):443-53.
23. Yuan YV, Rickard SE, Thompson LU. Short-term feeding of flaxseed or its lignan has minor influence on *in vivo* hepatic antioxidant status in young rats. *Br Nutr Res*. 1999; 19(8):1233-43.
24. Garcia DJ. Omega-3 long-chain PUFA nutraceuticals. *Food Technol*. 1998; 52(6):44-9.
25. Oomah BD, Kenaschuck EO, Mazza G. Phenolic acids in flaxseed. *J Agric Food Chem*. 1995; 43(8):2016-9.
26. Cunnane SC, Ganguli S, Menard C, Liede AC, Hamadeh MJ, Chen Z, *et al*. High alfa-linolenic acid flaxseed: some nutritional properties in humans. *Br J Nutr*. 1993; 69(2):443-53.
27. Simopoulos AP, Leaf A, Salem Jr N. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr*. 1999; 18(5):487-9.
28. Lisboa AQ. Estado nutricional e ácidos graxos plasmáticos de pacientes com câncer de colo uterino [mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2006.
29. Wiesenfeld PW, Babu US, Collins TFX, Sprando R, O'Donell MW. Flaxseed increased alfa-linolenic and eicosapentaenoic acid and decreased arachidonic acid in serum and a tissues of rat dams and offspring. *Food Chem Toxicol*. 2003; 41(6):841-55.
30. Hartvigsen M, Mu H, Hoy C. Influence of maternal dietary n-3 fatty acids on breast milk and liver lipids of rat dams offspring-a preliminary study. *Nutr Res*. 2003; 23(6):747-60.
31. Prasad K, Mantha SV, Muir AD, Westcott ND. Reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by CDC-flaxseed with very low alpha-linolenic acid. *Atherosclerosis*. 1998; 136(2):367-75.
32. Thomas CC, editor. *Development of the brain: biological and functional perspective*. Springfield (IL): Plenum Press.
33. Roux JF, Yoshioka T. Lipid metabolism in the fetus during development. *Clin Obstet Gynecol*. 197; 13(3):590-5.
34. Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of the human brain. *Arch Dis Child*. 1973; 14(10):757-67.
35. Miller RH, Lasek RJ. Cross-bridges mediate anterograde and retrograde vesicle transport along microtubules in squid axoplasm. *J Cell Biol*. 1985; 101:2181-93.
36. Rudick RA. Disease modifying drugs for relapsing: remitting multiple sclerosis and future directions for multiples sclerosis therapeutics. *Arch Neurol*. 1999; 56(9):1079-84.
37. Matuhara AM, Naganuma M. Manual instrucional para aleitamento materno de recém-nascidos pré-termo. São Paulo: 2006 [acesso 2008 maio 20]. Disponível em: <<http://pediatriasao paulo.usp.br/upload/html/1163/body/02.htm>>.
38. Moura AS, Franco Sá CCN, Cruz HG, Costa CL. Malnutrition during lactation as a metabolic

- imprinting factor inducing the feeding pattern of offspring rats when adults. The role of insulin and leptin. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35(5):617-22.
39. Dutta-Roy AK. Fatty acid transport and metabolism in the feto-placental unit and the role of fatty acid-binding proteins. *J Nutr Biochem.* 1997; 8(10): 548-57.
40. Dutta-Roy AK. Fatty acid transport and metabolism in the feto-placental unit and the role of fatty acid-binding proteins. *J Nutr Biochem.* 1997; 8(10): 548-57.
41. Kumar V, Abbas AS, Fausto N. Robbins e Cotran: patologia: bases patológicas das doenças. São Paulo: Elsevier; 2005.
42. Sunderland S. The capacity of regeneration axons to bridge long gaps in nerves. *J Comp Neurol.* 1953; 99(3):481-93.
43. Universidade Federal de Minas Gerais. Minas Gerais; 2006 [acesso 2006 jul 11]. Disponível em: <http://www.icb.ufmg.br/~biocelch/metodos_estudo/metodos.html>.
44. Neuropatologia e Neuroimagem. São Paulo, 2006 [acesso 2006 jul 11]. Disponível em: <<http://anapat.unicamp.br/nervnormal.html>>.

Recebido em: 28/9/2007

Versão final reapresentada em: 23/10/2008

Aprovado em: 30/3/2009