



Leites e Fórmulas Infantis: a realidade portuguesa revisitada em 2012

Carla Rêgo^{1,2}, Andreia Teles³, Margarida Nazareth⁴, António Guerra^{2,5}

1. Centro da Criança e do Adolescente. Hospital CUF Porto
2. Departamento de Pediatria. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
3. Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho
4. Escola Superior de Biotecnologia. Universidade Católica do Porto
5. Serviço de Pediatria. Hospital Pediátrico Integrado - Centro Hospitalar de S.João

Resumo

A alimentação e o perfil de crescimento nos primeiros meses/anos de vida são determinantes do estado de saúde futura. O leite materno supre em exclusivo todas as necessidades do lactente durante o 1º semestre de vida e é recomendável que, até ao final do 1º ano, constitua a fonte láctea preferencial enquanto se processa a diversificação alimentar. Para além das vantagens para saúde na dependência da sua composição nutricional, os benefícios na dependência dos componentes bioativos do leite e do estímulo afectivo/cognitivo consequente ao acto de amamentar tornam-no insubstituível. No entanto, na sua ausência, existem fórmulas infantis que têm sido, ao longo dos anos, sucessivamente modificadas, tendo como objectivo major não apenas a aproximação máxima do leite humano mas, particularmente, a promoção de um perfil de crescimento, de composição corporal e de marcadores bioquímicos e funcionais o mais semelhante ao registado no lactente alimentado com leite materno. À luz do conhecimento actual e suportados nas recomendações das sociedades pediátricas de nutrição e na legislação europeia e nacional, bem como na informação veiculada pela indústria, os autores efectuaram uma revisão relativamente ao número e à composição dos leites e fórmulas infantis existentes no mercado português (87 a 1 de Janeiro de 2013), aos conceitos que suportam as recomendações relativas à sua composição em macro e micronutrientes, bem como à fundamentação da inclusão de nutrientes funcionais ou opcionais. Procedem ainda à classificação em função do grupo etário a que se destinam, bem como à caracterização em fórmulas *standard* ou fórmulas destinadas a “situações especiais”, especificando as diferenças entre grupos e entre produtos bem como as recomendações relativas à sua prescrição. Muito embora o artigo seja primordialmente centrado nas fórmulas infantis para lactentes, ou seja, recomendadas no primeiro ano de vida (Fórmulas para Lactentes ou 1 e Fórmulas de Transição ou 2), os autores fazem uma breve referência aos “Leites de Crescimento” ou “Leites 3” ou ainda “+ Crescidos”, bem como aos leites com especi-

cações funcionais, chamando particular atenção para a ausência total de regulamentação nesta área.

Palavras-chave: leites e fórmulas infantis; legislação; recomendações

Acta Pediatr Port 2013;44(5):S50-S93

Summary

Early nutrition and growth pattern are major determinants in later expression of health and disease. Human milk is able to supply all nutrients until 6 months of age. It is recommended to maintain breast milk during the period of introduction of complementary feeding. Health benefits of human milk derive from nutritional composition but also from bioactive compounds and affective/cognitive stimulation, giving it a status of exclusivity. If human milk is not available there are infant formulas, that have been successively modified over the last years to improve the similarity to human milk but also to promote growth pattern, body composition as well biochemical profile and functional markers as similar as possible to those observed in breastfed infants. According to current knowledge supported by recommendations of Pediatric Nutrition Societies, European and national legislation and information from industry, the authors review and update the composition of all Infant Formulas available in Portuguese market (87 at January 1st 2013). Recommendations regarding composition and inclusion of functional and optional nutrients are also reviewed. A classification according to age-group is proposed, as well as the characterization in “standard” and “special” formulas, describing the differences between groups and products, and notes for prescription. Although the main subject of this paper is “Infant Formulas” for the first year of life, the authors also make a short commentary to the “Fortified milk drink for young children from 1 year onwards” and to the “Functional milks”, highlighting the lack of legislation in this area.

Correspondência:

Carla Rêgo
carlambssrego@gmail.com

Key words: Infant and child formula; Legislation; Guidelines

Acta Pediatr Port 2013;44(5):S50-S93

Tabela de abreviaturas

AA – aminoácidos
 AAE – aminoácidos essenciais
 AAP – Academia Americana de Pediatria
 AG – Ácidos Gordos
 AI – “Adequate Intake”
 APLV – Alergia à proteína do leite de vaca
 ARA – Ácido araquidónico
 CE – Comunidade Europeia
 CEE – Comunidade Económica Europeia
 DHA – Ácido docosahexanoico
 ESPACI – European Society of Paediatric Allergology and Clinical Nutrition
 ESPGHAN – European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
 FI – Fórmula Infantil
 FI – AR – Fórmula Infantil Anti-Refluxo
 FIpH – Fórmula Infantil com proteína parcialmente hidrolisada
 FIeH – Fórmula Infantil com proteína extensamente hidrolisada
 FOS – Oligogalactosil – frutose
 GEA – Gastroenterite aguda
 GOS – Oligogalactosil – lactose
 HC – Hidrato de Carbono
 IEG – ESPGHAN – International Expert Group da ESPGHAN
 LC – PUFAs – Long-chain polyunsaturated fatty acids
 LH – Leite humano
 LM – Leite materno
 LV – Leite de vaca
 MO – Massa óssea
 NEC – Enterocolite necrosante
 PT – Pretermo
 RN – recém-nascido
 RN – BP – Recém-nascido de baixo peso
 RN – MBP – Recém-nascido de muito- baixo peso
 RN – PT – Recém-nascido pretermo
 RTC – “Randomized Controlled Trial”
 UE – União Europeia

I-Preâmbulo

Em 2002 foi publicado na Acta Pediátrica Portuguesa o artigo “Leites e Fórmulas Infantis: uma visão atualizada da realidade em Portugal” (1). A evolução do conhecimento e da tecnologia, aliada ao reconhecimento da importância das experiências nutricionais precoces na programação do crescimento e da saúde futura, bem como a enorme variedade de oferta existente no mercado, impõem, dez anos após, visitar esta temática.

Os autores pretendem que este documento seja informativo, educativo, mas simultaneamente prático e assertivo. Para a sua elaboração foi tido em conta o conhecimento científico à

data bem como as recomendações do *Codex Alimentarius* (2) e do *Codex Committee on Nutrition for Special Dietary Uses* (3), do *International Expert Group da European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition* (4) e ainda o suporte legal vigente no nosso país (5, 6) que transpõe para a nossa legislação interna as normas europeias no que respeita a nutricionais infantis (7, 8). Finalmente, é baseado na informação disponibilizada pelas casas comerciais.

Muito embora a temática do artigo sejam as fórmulas infantis para lactentes, ou seja, recomendadas no primeiro ano de vida (Fórmulas para Lactentes ou 1 e Fórmulas de Transição ou 2), quer no que concerne às fórmulas *standard* quer às fórmulas com recomendações especiais apresentados à classe médica no âmbito da nutrição infantil, os autores fazem uma breve referência aos “Leites de Crescimento” ou “Leites 3” ou ainda “+ Crescidos”, chamando particular atenção para a ausência total de regulamentação nesta área. Pela pertinência da questão, fazem ainda referência a outros leites ou bebidas existentes no mercado português, fora do circuito médico.

II- Introdução

“A child is to get a sufficient quantity of good nourishment, if it is to thrive well. The best food for it is, no doubt, the mother’s milk. We therefore find, that children thrive well suckled by their mother’s milk, to that should not stand all the proofs which are required towards approving that of a nurse.”

Nils Rosén von Rosenstein

(in “*The diseases of Children and their Remedies*”, 1764)

No primeiro tratado de pediatria datado do século XVIII, *Rosén von Rosenstein*, um médico sueco, admitia que, na ausência do leite da própria mãe, a única alternativa que garantiria a sobrevivência do recém-nascido (RN) seria o recurso a uma ama-de-leite. Já nessa altura havia, pois, um reconhecimento da exclusividade do leite materno (LM) bem como alguma preocupação relativamente à sua substituição por leite de outra espécie, incluindo o leite de vaca (LV) e, embora reconhecendo as possíveis consequências adversas dessa substituição, não era conhecida a sua causalidade (9).

No entanto, na ausência de LM torna-se necessário alimentar o RN /lactente e, é neste contexto, que a indústria tem vindo a aprimorar a composição das Fórmulas Infantis (FI), com um objectivo último: aproximá-las o mais possível do leite humano (LH) de forma não apenas a satisfazer as necessidades nutricionais e a otimizar o crescimento e desenvolvimento nesta fase crucial da vida mas, também, a promover a saúde futura (10).

III- Etapas evolutivas da composição das fórmulas em função dos objectivos da nutrição infantil

1 - Na ausência de leite materno ... é necessário nutrir!

Só no final do séc. XIX foi possível, por técnicas de análise grosseira da composição química do leite de várias espécies, perceber que cada espécie tem uma composição única

do seu leite, que reflecte as suas necessidades nutricionais. Estas serão dependentes da maturidade ao nascimento, das características do crescimento post-natal, da duração do aleitamento materno e ainda da necessidade de protecção contra as infecções características do seu *habitat* específico. Ficou também claro nessa altura, que a concentração de macronutrientes varia consideravelmente entre os leites de diferentes espécies. Por exemplo, considerando o LH como referência, o LV apresenta uma concentração proteica 3 vezes superior e o leite de rato, para além da proteína apresentar uma concentração 14 vezes superior, contém um teor de gordura cerca de 4 vezes mais elevado (9, 11-13). A evolução tecnológica posterior, ao utilizar métodos de análise mais refinados permitiu, ainda, demonstrar diferenças nas fracções proteicas do leite das diferentes espécies, bem como o facto de que quer o LH quer o LV terem uma composição que está muito longe de ser constante (11-13).

Assim, os substitutos do LM foram sendo progressivamente desenvolvidos a partir do leite de outros mamíferos, através de numerosas modificações, até serem obtidas as fórmulas lácteas actuais. Um melhor conhecimento da composição química dos leites, particularmente do LH e do LV, foi a base para esta evolução, considerando-se sempre a composição do LH como referência. O primeiro “leite para lactentes” surgiu em 1867, desenvolvido por *Liebig* e produzido por *Henry Nestlé* (14) (Quadro 1). Uma FI deverá assim, em teoria, ser definida como um produto baseado no LV ou de outros animais e/ou outros constituintes de animais, incluindo peixe, ou de origem vegetal, que tenham provado ser seguros para a alimentação infantil (15).

Será justo dizer que, nesta altura, o principal objectivo – nutrir – foi atingido, tendo em conta que as fórmulas apresentam uma composição nutricional grosseiramente sobreponível ao LH e, nos países desenvolvidos, seriam uma alternativa confortável para as mulheres que não podiam continuar a amamentar.

2 - Não basta nutrir... é necessário otimizar a nutrição

Foi no entanto apenas no início do séc. XX que se desenvolveu a primeira FI, baseada no LV modificado, de forma a tornar-se o mais semelhante possível ao LH (Quadro 1). Para além da importância já então reconhecida relativamente à proporção dos macronutrientes, na década de 50 foi reconhecida a importância nutricional de alguns micronutrientes, nomeadamente minerais, passando as FI a ser suplementadas em ferro, zinco e cobre (Quadro 1). Em 1961 foi desenvolvida a primeira fórmula com lactoproteínas do soro e uma década depois, em 1972, tiveram início os trabalhos para a elaboração do primeiro *Codex Alimentarius on Infant Formula (Codex Standard 72)* (2). Subjacente a esta atitude está uma mudança dos objectivos considerados prioritários na nutrição infantil: efectivamente, já não basta garantir a nutrição, torna-se agora necessário optimizá-la. Importa no entanto referir que, muito embora se tenha conseguido atingir uma similaridade grosseira entre o leite de fórmula e o LH, o certo é que ainda se registam diferenças no perfil de crescimento e na saúde, quer no que concerne aos efeitos a curto quer a longo prazo, em crianças alimentadas com FI vs LH. Efectivamente, a literatura

demonstra diferenças entre o lactente alimentado com LH ou com FI, quer sob a perspectiva somática (perfil de crescimento e composição corporal), quer bioquímica (marcadores plasmáticos proteicos e lipídicos e marcadores tecidulares) quer funcional (resposta imunológica, neurodesenvolvimento e morbidade) (16-27). Sendo estes marcadores considerados referenciais de saúde, quer imediatos quer prognósticos (28-33) pode pois concluir-se que outras diferenças existirão entre o LH e o LV, muito para além da simples composição em nutrientes (17, 21, 34).

3 - Já não basta otimizar ... é importante o conceito funcional dos compostos biológicos e as suas implicações na saúde futura!

Estas diferenças observadas entre lactentes alimentados com LH ou FI, no que respeita à susceptibilidade às infecções, à resposta imunológica, à pressão arterial e ao risco de desenvolver obesidade e doenças crónicas degenerativas do adulto (16, 19, 20, 28, 30-32, 35-41), vieram então chamar a atenção para a grande diversidade de compostos biológicos do LH (28, 42). Alguns deles não são, por si próprios, considerados nutrientes, mas sim responsáveis por comprovado efeito funcional. Efectivamente, para além do aspecto nutricional puro na dependência da sua composição em macro- e micronutrientes, o LH tem mais de 300 substâncias bioactivas [proteínas bioactivas, agentes imunomoduladores (imunoglobulinas particularmente IgA secretora, CD4, proteínas ligadoras-de-ferro, lisozima, oligossacáridos, leucócitos, citoquinas... entre muitas outras ainda só parcialmente conhecidas), factores inflamatórios (IL8, IL10, ...), anti-oxidantes, eritropoietina, leptina, adiponectina ...]. Sendo a indústria até há algum tempo incapaz de mimetizar a totalidade destes componentes biológicos do LH, pelo que seria impensável a sua adição às FI, o certo é que novas técnicas na área da biologia molecular permitem, já, a produção em larga escala de algumas proteínas recombinadas do LH que, adicionadas às FI resultam numa ainda maior aproximação da composição do LV ao LH. Foi precisamente a possibilidade da adição destes componentes às fórmulas que levou às recentes modificações, de entre as quais o enriquecimento em α -lactalbumina bovina (permitindo uma redução do teor e uma melhoria da qualidade proteica), a adição de algumas proteínas com propriedades antimicrobianas (como a lactoferrina), a hidrólise mais ou menos extensa das proteínas, a adição de nucleótidos, mas também a adição de ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa (LC-PUFAs), de oligossacáridos e de bactérias probióticas (43-50). Importa ainda lembrar que, a inclusão nas FI de novos ingredientes com actividade biológica deverá, previamente, ser suportada por uma exaustiva avaliação da sua segurança e eficácia, uma vez que “efeito funcional” não é de todo equivalente a efeito para a saúde (4-8, 51-53).

Descreve-se resumidamente no **Quadro 1** a evolução histórica da composição dos leites infantis.

Muito embora não exista consenso acerca do verdadeiro efeito benéfico para a saúde de algumas destas modificações (4), como oportunamente se referirá, elas são suportadas pela lei (5-8). Mesmo assim, continuam ainda a verificar-se

diferenças entre parâmetros somáticos e biológicos registados entre lactentes alimentados com LH e FI, pelo que há que reconhecer que, por muito evoluída que seja a tecnologia, haverá sempre limitações relativamente ao que se pretende atingir com a modificação do leite de outras espécies. Algumas funções são específicas da espécie, tal como o são certos componentes. Por exemplo, a composição das fracções oligossacárida e proteica é muito diferente entre o leite de bovino e o LH, e alguns componentes funcionais do LH estão ausentes no leite de bovino. É no entanto importante salvaguardar, agora e cada vez mais no futuro, a segurança e a eficácia da adição destes compostos funcionais às FI (4, 5-8).

fisiológico”, os valores respeitantes a parâmetros bioquímicos e funcionais não são sobreponíveis aos dos lactentes alimentados com LH ... o que significa que muito ainda escapa;

- Finalmente, um quarto conceito reporta-se às *regras gerais de inclusão de nutrientes* nas FI. Tendo por base o reconhecido impacto da composição da dieta do lactente não apenas no crescimento, desenvolvimento e maturação, mas também no binómio saúde /doença ao longo da trajectória da vida, as FI devem conter apenas componentes em certas quantidades que sirvam os propósitos nutricionais ou demonstrem inequivocamente outros benefícios para a saúde (4, 5, 7, 8, 55-57).

Quadro 1: Evolução histórica da composição dos leites infantis na dependência dos objectivos considerados prioritários para a nutrição infantil

SEC XIX	Objectivo: Nutrição Básica
1838	Primeira análise química do leite humano e do leite de vaca
1867	Primeiro “leite para lactentes” desenvolvido por <i>Liebig</i> (fórmula em pó, com farinha de trigo, farinha de malte, leite de vaca e bicarbonato de potássio) e produzido por <i>Henry Nestlé</i>
SEC XX	Objectivo: Optimização da Nutrição
1915	“Leite sintetizado adaptado” (<i>Gerstenberger & Ruth</i>): fórmula com leite de vaca magro, lactose e óleos vegetais
Década de 50	Suplementação com ferro, zinco e cobre
Década de 60	1961: Processo de desmineralização da proteína do soro 1963: Introdução de fórmulas com rácio de seroproteínas /caseína semelhante ao leite humano (proteína: >2,2g/100kcal)
Década de 70	1971: FDA regula valores mínimos para proteína, gordura, ácido linoleico e vitaminas 1976: AAP propõe conteúdos proteicos entre 1,8 - 4,5g/100kcal
SEC XXI	Objectivo: Nutrientes funcionais e implicações para a saúde
Década de 90	Suplementação com nucleótidos
2002...	Suplementação com LC-PUFAs Suplementação com probióticos Redução da densidade proteica
	Introdução de soro doce modificado. Redução segura do teor proteico (proteínas: ≥1,8g/ 100kcal) Suplementação com α-lactalbumina, prebióticos

Perante o que foi exposto, importa pois definir quatro conceitos importantes:

- Um primeiro conceito reporta-se à *exclusividade do leite de cada espécie*. Como previamente referido, a composição do leite de cada espécie de mamíferos é única e tem como objectivo proporcionar um adequado crescimento e desenvolvimento do RN até à aquisição da capacidade própria de alimentação e sobrevivência na ausência da mãe. Na espécie humana, a sua perfeição e exclusividade, bem como a adequação da sua composição, permitem que seja recomendada a sua utilização em exclusivo até ao 6º mês de vida (4, 42, 54);

- Um segundo conceito refere-se às particularidades das FI. Muito embora tenham como objectivo substituir o LH e para tal o usem como guia da sua composição e constituição, a grosseira similaridade não é, por si só, indicador de total segurança nutricional (4, 53) (ver conceito seguinte);

- O terceiro conceito prende-se com o trinómio *qualidade/ eficácia/ segurança*. Efectivamente, muito embora a semelhança da composição e a adequação da fórmula sejam avaliadas pela sua eficácia e segurança na promoção de um perfil de “crescimento

A inclusão de qualquer nutriente, para além dos definidos como standard, deverá ser avaliada por comissões científicas independentes e suportada por estudos de segurança (4-8, 53)

IV- Regulamentação da composição das Fórmulas Infantis: o fundamento científico e o suporte jurídico-legal

A regulamentação relativa às Fórmulas Infantis é suportada em dois aspectos: o fundamento científico e o suporte jurídico-legal.

No que respeita ao *fundamento científico*, de uma forma genérica, as recomendações e regras relativas aos alimentos e à alimentação, visando a protecção da saúde do consumidor e a garantia de práticas correctas a nível mundial, suportam-se no *Codex Alimentarius* (58, 59). Os textos deste documento foram elaborados pela *Codex Alimentarius Commission*, que originariamente incluía 160 países e foi criada em 1963 pela *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) e pela *World Health Organization* (WHO). Um dos documentos elaborados por esta Comissão foi o *Codex Standard on Infant Formula* (*Codex Standard 72*), adoptado

em 1981 e suportado no conhecimento científico vigente na década de 70 (2). Este Codex definiu a composição, a qualidade e a segurança das FI, visando garantir as necessidades nutricionais dos lactentes (0-12 meses). Com base nas recomendações do Codex, a Comunidade Económica Europeia (CEE) produziu regulamentação legal que estipula, para todos os leites e fórmulas, uma composição relativa em macro- e micronutrientes que respeite os valores mínimos e máximos recomendados pela UE, para os diferentes grupos de leites, expressa por 100 kcal de produto preparado (55, 56).

Este Codex Standard 72 é no entanto um documento alvo de revisão regular, datando a última de 2007 (59). Efectivamente, em 2005, o Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses solicitou uma consultoria sobre esta matéria à European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN- Committee on Nutrition) que para o efeito criou o International Expert Group (IEG). O resultado desta parceria levou às recomendações actualmente vigentes no que respeita à densidade energética, à composição relativa em macro- e micronutrientes das FI (Quadro 2) e ainda à possibilidade de adição de substâncias opcionais (4). O fundamento jurídico-legal foi assim revisto, sendo agora suportado pela Directiva nº 2006 / 141/ CE da Comissão (7). O Decreto-Lei Nº 217/ 2008 (DR 1ª série – Nº 219 – 11 Novembro) (5) transpõe para a ordem jurídica interna o regulamento jurídico europeu relativo à composição das Fórmulas para Lactentes e Fórmulas de Transição. A Directiva 2009/39/CE (8) veio reformular alguns conceitos “relativos aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial” e é transposta para a ordem jurídica interna pelo Decreto-Lei 74/2010 (6).

- o conceito de Fórmula para Lactentes – “géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas destinados a lactentes durante os primeiros meses de vida e que satisfaçam as necessidades nutricionais desses lactentes até à introdução de alimentação complementar adequada” [Artigo 2º; alínea d)]

- o conceito de Fórmula de Transição – “géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas destinados a lactentes quando é introduzida uma alimentação complementar adequada, que constituam o componente líquido principal de uma dieta progressivamente diversificada desses lactentes” [Artigo 2º; alínea e)].

Ainda o mesmo Decreto-Lei (5) define a possibilidade de utilização de apenas duas fontes proteicas na manufactura das FI: a proteína do LV e a proteína de soja. Suporta estas recomendações na ausência de evidência científica relativamente à segurança nutricional de outras fontes proteicas animais ou vegetais. (4,5,7,62,63).

No que respeita aos leites para crianças saudáveis a partir dos 12 meses de idade, não são até agora uma categoria e não possuem legislação própria, o que dificulta a sua classificação. Efectivamente, a sua composição ou limites de composição não estão definidos em legislação europeia ou nacional. Nesta ausência de regulamentação, algumas casas comerciais efectuem o seu registo de acordo com a legislação dos Leites de Transição, enquanto outras os incluem na categoria de “Alimentação especial”, estando enquadrados pela Directiva nº 2009/39/CE (8), transposta para ordem jurídica interna pelo Decreto-Lei 74/2010 (6) que menciona no artigo nº 2 o seguinte:

Quadro 2: Leites infantis (*) e Fórmula com isolado de proteína de soja: regulamentação europeia (Directiva Nº 2006/141/ CE) (7) e ordem jurídica interna portuguesa (Decreto-Lei Nº 217/2008. DR, 1ª série – Nº 219 – 11 Novembro de 2008) (5) no que respeita a densidade energética e composição em macronutrientes. Comparação com as características do leite humano e do leite de vaca em natureza.

	Densidade energética (kcal/ 100ml)	Proteína (g/100kcal)	Hidratos de carbono (g/ 100kcal)	Gordura (g/ 100kcal)
Leite Humano [§]	67-69	1,23	10,43	5,94
Leite para Lactentes	60-70	1,8 – 3,0**	9,0 – 14,0	4,4-6,0
Leite de Transição	60-70	1,8 – 3,5 (2,25 – 3,5) ^Δ	9,0 – 14,0	4,0-6,0
Fórmula com isolado de proteína de soja	60-70	2,25 – 3,0 (2,25 – 3,5) ^{ΔΔ}	9,0 – 14,0	4,0-6,0
Leite de vaca gordo (inteiro) [#]	66	4,8	7,4	5,3

* Considerados apenas os leites, ou seja, as fórmulas com proteína de leite de vaca

[§] Nommsen L, 1991 (60) ; [#]Porto A, 2006 (61)

** O valor proteico recomendado é indiferente da proteína ser inteira ou hidrolisada; ^Δ Com hidrólise da proteína; ^{ΔΔ} Fórmulas de Transição

O mesmo Decreto (Decreto-Lei Nº217/2008) (5) define alguns conceitos, considerados importantes para garantir boas práticas no que respeita à nutrição infantil. De entre eles devem ser destacados os seguintes:

- o conceito de lactente – “criança com idade inferior a 12 meses” [Artigo 2º; alínea b)]

- o conceito de criança de pouca idade – “criança com idade compreendida entre 1 e 3 anos” [Artigo 2º ; alínea c)]

“1 – Para efeitos do presente Decreto-Lei, consideram-se géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial os géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objectivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objectivo.

2 – A alimentação especial corresponde às necessidades

nutricionais especiais das seguintes categorias de pessoas:

a) Pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados;

b) Pessoa que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos;

c) Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde. “

Muito embora estes produtos estejam geralmente identificados pelos operadores como “Leites de Crescimento”, esta terminologia não está definida em legislação europeia ou nacional. No Reino Unido, por exemplo, a *Food Standards Authority* sugere como “legal name” a terminologia “Fortified milk drink for young children from 1 years onwards”. Sendo o objectivo primordial deste documento, como previamente referido, a abordagem das FI para lactentes, ou seja, preconizadas para serem utilizadas até aos 12 meses de idade, pela importância mas também pela polémica e falta de clareza do tema, os autores decidiram, em local próprio (VI- 3. Leites de Crescimento), fazer algumas considerações sobre o assunto.

A 1 de Janeiro de 2013 existem no mercado português 87 Leites e Fórmulas Infantis comercializadas por 7 casas (**Quadro 3**).

A classificação de “leite” implica a obrigatoriedade da fonte proteica ser a proteína do LV, enquanto a expressão “fórmula” pressupõe o recurso a outra fonte proteica (ex: soja). Todavia, ao longo do artigo é utilizado o termo “fórmula” indiferenciadamente para os leites e fórmulas, independentemente da fonte proteica, mas nunca o inverso.

V- Caracterização da composição nutricional em energia, macronutrientes, micronutrientes e ingredientes opcionais e funcionais das Fórmulas Infantis

Nunca é demais referir que o alimento ideal para qualquer RN e lactente é o LM. No entanto, na sua ausência ou insuficiência, um lactente de termo, saudável e sem história familiar de atopia, deve ser alimentado com um leite artificial *standard*. O LH é o modelo de referência para a produção dos leites artificiais e o LV é o único que está, por lei, autorizado a ser modificado, não sendo no entanto permitido, como alegação nutricional, utilizar os termos “maternizado”, “adaptado” ou “humanizado” (**6,7**).

1- Densidade energética

As necessidades energéticas durante o 1º ano de vida são relativamente mais elevadas no 1º semestre (± 92 kcal/kg/d) e particularmente nos primeiros dois meses (± 104 kcal/kg/d) comparativamente ao 2º semestre (78 kcal/kg/d) traduzindo, entre outros aspectos, as diferenças na velocidade de crescimento, na incorporação proteica e na formação de massa gorda (**64, 65, 66**). O lactente tem a particularidade de ser capaz de autoregular a sua ingestão energética na dependência dos volumes ingeridos em cada mamada.

O LH tem uma densidade energética praticamente sobreponível à do LV (**Quadro 2**). A legislação em vigor (UE e nacional) (**5, 7**), suportada nas directrizes do grupo de peritos da ESPGHAN (**4**), recomenda uma densidade energética para as FI para Lactentes e de Transição de 60 – 70 kcal/100ml, semelhante à do LH (67-69 kcal/100ml) (**Quadro 2**), requisito que é naturalmente cumprido por todos os leites existentes no mercado português (**Quadro 4**).

Muito embora cumpridos os limites impostos para a densidade energética, a indústria debate-se com múltiplas dificuldades na modificação do LV, estando uma delas na dependência da proporção dos macronutrientes. Efectivamente, a diferença entre o valor energético suprido pelos macronutrientes é notória, atendendo a que o LH tem 3 vezes menos proteína (7% VET vs 21% VET) e quase o dobro do teor de hidratos de carbono (43% vs 29% do VET) quando comparado com o LV (**Quadro 2**), acrescendo o facto da qualidade da proteína, como oportunamente se verá, ser substancialmente diferente. É também notória a diferença no teor de outros nutrientes importantes, nomeadamente ácidos gordos e minerais (tais como sódio, potássio, magnésio e zinco), aspectos que reflectem diferentes características de crescimento e maturação entre as espécies.

2 - Proteína: uma questão de quantidade e a qualidade da α -lactalbumina

As proteínas são o componente estrutural predominante de todas as células, funcionando ainda como enzimas, moléculas transportadoras e hormonas. Para além destas funções, os aminoácidos (AA) que as integram estão envolvidos na síntese dos ácidos nucleicos e de algumas hormonas e vitaminas. O *status* proteico corporal é dinâmico e depende do *turnover* proteico, que consiste numa contínua degradação em AA livres e na resíntese de novas proteínas. A ingestão proteica diária deverá suprir esta perda em AA, de forma a manter a homeostasia, estando as necessidades proteicas diárias em idade pediátrica dependentes de dois aspectos - manutenção e crescimento - razão pela qual as exigências serão mais elevadas em períodos de maior velocidade de crescimento (**65, 67, 68**).

As recomendações relativamente à ingesta proteica no 1º semestre de vida são baseadas no “Adequate Intake” (AI), que reflecte a ingesta proteica média de um lactente exclusivamente alimentado com LH. Nesta fase da vida, a ingesta diária de leite é de aproximadamente 0,78L/dia e sendo o conteúdo proteico do LH de 11,7g/L, o AI para a proteína de um lactente até aos 6 meses é de 9,1g/ dia, ou seja de 1,5 g/kg/dia. No segundo semestre de vida ocorre a diversificação alimentar (**62, 69, 70**), traduzida nomeadamente pelo aporte de outras fontes proteicas que não o leite e, a redução fisiológica da velocidade de crescimento leva a que as recomendações para a ingestão proteica (RDAs) aos 6-12 meses sejam de 1,2g/kg/dia (**68, 71**).

Importa no entanto referir que, para além do aspecto quantitativo, as necessidades proteicas são também condicionadas pela qualidade da proteína, sendo a importância nutricional das diferentes proteínas dependente da sua digestibilidade e da composição em AA, particularmente em AA essenciais (AAE), factor determinante do seu valor biológico. Se o

Quadro 3: Leites e Fórmulas Infantis existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013 (total = 87). Classificação de acordo com as indicações de utilização. (Enumeração por ordem alfabética da casa comercial)

Empresa	Leites/Fórmulas	Leites para Lactentes	Leite de Transição	Fórmulas c/ Proteínas de Soja	Leites Anti-refluxo	Leites Acidificados	Leites c/ Proteínas Parcialmente Hidrolisadas	Leites c/ prot.Extensamente Hidrolisadas, Dietas Semi-Elementares e Dietas Elementares	Leites sem Lactose	Leites c/ Baixo Teor em Lactose	Leites para R.N. Baixo-Peso e PréTermo
Alter (10)	Nutribén NATAL										
	Nutribén A.C.										
	Nutribén A.O. 1										
	Nutribén A.O. 2										
	Nutribén CONTINUAÇÃO										
	Nutribén SIMBIOTIC										
	Nutribén NATAL H.A.										
	Nutribén NATAL A.R.										
	Nutribén HIDROLISADO										
	Nutribén SEM LACTOSE										
Celsis (4)	milkid 1										
	milkid 2										
	milkid HA										
	milkid A.R.										
Danone baby Nutrition / Milupa Comercial (21)	Aptamil 1										
	Aptamil 2										
	Aptamil AR1										
	Aptamil AR2										
	Aptamil HA1										
	Aptamil HA2										
	Aptamil Confort 1										
	Aptamil Confort 2										
	Aptamil Premati										
	Aptamil PDF										
	Aptamil Sem Lactose										
	Aptamil Pepti 1										
	Aptamil Pepti 2										
	Aptamil Pepti Júnior**										
	Blédina Nutrilon 1										
	Blédina Nutrilon 2										
	Blédina Nutrilon HA Digest 1										
	Blédina Nutrilon HA Digest 2										
	Blédina Nutrilon AR										
	Blédina Nutrilon Alergia										
	Neocate LCP*										
Laboratórios Vitória, S.A (14)	Novalac 1										
	Novalac 2										
	Novalac Premium 1										
	Novalac Premium 2										
	Novalac SA										
	Novalac AC										
	Novalac AO										
	Novalac AR										
	Novalac AR Digest										
	Novalac HA Confort										
	Novalac AD										
	Novalac AD Plus										
	Novalac César 1										
	Novalac César 2										
Mead-Johnson Nutrition (11)	Enfalac Premium 1										
	Enfalac Premium 2										
	Enfalac Prematuros										
	Enfalac A.R.1										
	Enfalac A.R.2										
	Enfalac H.A. Digest										
	Nutramigen 1										
	Nutramigen 2										
	Pregestimil **										
	Enfalac 0 - Lac										
	Nutramigen AA *										
Mile Portugal, S.A (6)	Miltina Progress 1										
	Miltina Progress 2										
	Miltina Prem										
	Miltina HA										
	Miltina AR										
	Miltina Digest										
Nestlé/Wyeth (21)	NAN 1										
	NAN 2										
	NAN H.A. 1										
	NAN H.A. 2										
	NAN CONFORT 1										
	NAN CONFORT 2										
	NIDINA EXPERT H.A./ A.R.										
	NIDINA AL110										
	ALFARÉ**										
	ALThERÁ										
	Pre NAN										
	NIDINA EXPERT 1										
	NIDINA EXPERT 2										
	NIDINA EXPERT H.A.										
	S-26 Gold I										
	S-26 Gold II										
	S-26 SEM LACTOSE										
	S-26 HA										
	S-26 AR										
	S-26 PDF Gold										
	Visoy #										

Fórmula Infantil com isolado de proteína de soja; ** Dieta semi-elementar; * Dieta elementar

conteúdo da dieta em um simples AAE é inferior às necessidades individuais, este limitará a utilização de outros AA e condicionará a síntese inadequada de outras proteínas, mesmo na ausência de compromisso do balanço nitrogenado total. Assim podemos entender que o “AA limitante” determinará o valor nutricional de uma proteína na dieta (72).

De acordo com as recomendações do IEG da ESPGHAN que suportam cientificamente a legislação (da UE e nacional), o valor proteico das fórmulas *standard* deverá oscilar entre 1,8 – 3,0g/100kcal e 1,8 – 3,5g/100kcal respectivamente nas Fórmulas para Lactentes e de Transição (4, 5, 7, 73) (Quadro 2). No entanto, para os Leites de Transição com proteína de LV hidrolisada e para as fórmulas que contenham, em exclusivo ou em mistura, proteína de soja, o valor mínimo de segurança é de 2,25g/100kcal. Esta diferença relativamente ao valor mínimo de segurança resulta do tipo/qualidade da proteína, como oportunamente se abordará, sendo de referir que o valor máximo para as Fórmulas de Transição é independente da fonte proteica ou do grau de hidrólise (4, 5, 7, 52) (Quadro 2). Os valores médios, mínimo e máximo relativamente ao teor proteico, quando consideradas todas as fórmulas *standard* existentes no mercado português podem ser observados no Quadro 4.

Uma elevada densidade proteica das fórmulas está associada a complicações a curto e a médio-longo prazo. No primeiro caso, podemos referir a sobrecarga do soluto renal e a limitação da poupança de água (induzindo risco acrescido de desidratação hipernatremica) (74) bem como a saturação dos sistemas de metabolização e excreção renal e hepática para o azoto; a médio – longo prazo as complicações são consequentes à sobrecarga metabólica, com produção excessiva de insulina e IgF1 e, consequentemente, um efeito anabólico com repercussões no perfil de crescimento e na composição corporal (75-80). Efectivamente, é hoje consensual a associação entre o perfil de crescimento registado nos primeiros meses de vida e o risco de ocorrência de doença crónica degenerativa de expressão mais tardia, suportando o conceito

de “programação metabólica” (81-83). Para além do estado nutricional e da composição corporal ao nascimento, tradutores do ambiente nutricional e hormonal *in utero* (84- 86), uma aceleração de crescimento durante os primeiros meses /anos de vida (conceito de “crescimento de recuperação “ ou “catch-up growth”), está fortemente associada a risco de obesidade e doença cardiometabólica na idade adulta (36, 73, 79, 81, 87). Sendo a oferta energética um factor determinante da velocidade de crescimento e particularmente do estado nutricional, o teor proteico da dieta assume particular responsabilidade como desencadeador destes eventos (88-91).

Como inicialmente referido, o leite de cada espécie é único e, no que respeita ao teor proteico, o LH contém 9g/L vs 34g/L para o LV. Mas, para além da considerável diferença de teor proteico, também existem diferenças na proporção das fracções e sub-fracções das proteínas. Efectivamente, a fracção proteica predominante no LV é a caseína (82% caseína vs 18% lactoproteínas do soro) enquanto no LH a proporção é de 30% vs 70% respectivamente. As diferenças continuam a registar-se relativamente à composição das duas fracções de proteínas. Assim: no que respeita à caseína, a sub-classe α -S1 é dominante no LV enquanto no LH é a sub-classe β -caseína; na fracção da lactoproteína do soro a concentração de α -lactalbumina é cerca de 7 vezes mais elevada no LH (27% vs 3,6% para o LV) enquanto a proteína ligada ao ferro (a lactoferrina, 2ª proteína mais dominante na fracção das lactoproteínas do soro no LH), constitui apenas uma fracção residual no LV. Finalmente, a β -lactoglobulina, proteína predominante na fracção das lactoproteínas do soro do LV, está praticamente ausente no LH. Destas diferenças relativas ao tipo de proteína resultam, necessariamente, diferenças no aminoácidoograma de lactentes alimentados com LH vs FI, muito embora fórmulas com predomínio de caseína (20:80), ou de lactoproteína do soro (60:40) ou ainda com 100% lactoproteína do soro, todas elas demonstrem segurança nutricional, quando considerado o padrão de crescimento de lactentes nascidos de termo ou prematuros (92).

Quadro 4: Leites e Fórmulas* Infantis existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013 (total=87): densidade energética (kcal /100ml) e composição em macronutrientes (g/100kcal) (média, min e máx). Comparação com as características do leite humano e do leite de vaca em natureza.

	Densidade Energética (kcal/100ml)	Proteínas (g/100kcal)	Hidratos de Carbono (g/100kcal)	Gordura Total (g/100kcal)
Leite Humano	66	2,1	11,4	5,6
Leites para Lactentes	66,4 (64/70)	2,1 (1,8/2,3)	11,0 (9,6/11,6)	5,3 (5,0/5,7)
Leites de Transição	66,6 (63,0/69,0)	2,3 (1,9/2,6)	12,1 (10,7/13,9)	4,7 (4,1/5,4)
Leites Parcialmente Hidrolisados	66,6 (64,0/68,0)	2,3 (1,9/2,5)	10,3 (10,4/12,4)	5,0 (4,4/5,5)
Leites Extensamente Hidrolisados e Dietas Semi-Elementares	67,3 (66,0/70,0)	2,6 (2,3/3,0)	11,0 (10,0/12,8)	5,1 (4,3/5,5)
Leites Anti-refluxo	63,6 (63,6/68,0)	2,4 (1,9/3,2)	11,0 (10,3/11,8)	5,1 (4,3/5,5)
Leites sem Lactose	65,6 (62,1/68,0)	2,6 (2,1/3,7)	11,1 (10,6/11,7)	5,0 (4,4/5,4)
Fórmula de Soja#	67	2,7	10,3	5,4
Leite de Vaca (gordo inteiro)	62	4,8	7,6	5,6

Tendo em conta estas diferenças e, na sequência da preocupação com a melhoria da qualidade, a indústria procedeu ao enriquecimento de algumas FI em α -lactalbumina, permitindo não apenas a redução do conteúdo proteico total (93-95) mas também, e em simultâneo, a melhoria do aminoácidoograma (96-100), estando ainda esta modificação associada a um efeito positivo no bem-estar, no comportamento do lactente e na redução do desconforto gastrointestinal (94, 96, 98, 101). A α -lactalbumina é a principal proteína do lactosoro do LH, atingindo uma concentração de 2,44g/L no leite maduro. Tem como principal função a síntese da lactose na glândula mamária a partir da galactose e da glicose (102), sendo-lhe ainda atribuídos outros efeitos relevantes para a saúde, na dependência da sua concentração em AA essenciais (triptofano e cisteína) (99-102). Alguns trabalhos referem um efeito facilitador da absorção intestinal de ferro enquanto outros demonstram a sua capacidade, *in vitro*, quando unida ao ácido oleico (complexo de HAMLET) de desempenhar, entre outras, funções antitumorais (neoplasias celulares do tipo papiloma humano) e anti-inflamatórias (contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* entre outros) (103, 104). A α -lactalbumina é ainda uma sub-fracção proteica de elevado valor biológico e com efeitos funcionais descritos, particularmente na dependência da riqueza em triptofano e cisteína (46, 101, 105, 106) enquanto a β -lactoglobulina é pobre nestes 2 AA e rica em fenilalanina e tirosina, tornando-a uma fracção de baixo valor biológico (102).

(102). Tendo sempre como modelo a composição do LH, a indústria, há uns anos atrás, tentou reduzir e modificar (por fraccionamento) as proteínas do soro, no sentido de remover completamente a fracção caseína-glico-macropéptido, conseguindo com esta técnica (*modified sweet whey – MSW*) uma aumento proporcional da α -lactalbumina e, consequentemente, do triptofano, mas não conseguindo uma redução significativa da β -lactoglobulina (108). Esta modificação permite uma segurança nutricional utilizando um limite proteico de 1,8g/100kcal, garantindo uma retenção azotada idêntica à fórmula convencional e sem défice de AA essenciais. Garante ainda, aos lactentes alimentados com fórmula com modificação das proteínas do lactosoro (MSW), uma ingestão proteica e de AA, um crescimento e um estado nutricional mais semelhantes aos alimentados com LH (95, 99, 100, 101). Mais recentemente foi desenvolvido um outro processo de modificação das proteínas do soro, que consiste na precipitação selectiva da β -lactoglobulina por tratamento térmico e em *ph* adequado, conseguindo-se desta forma não apenas um aumento proporcional da α -lactalbumina bovina, mas também uma diminuição considerável da β -lactoglobulina (94), com vantagens em termos de aminoácidoograma e de tolerância nutricional (96), tornando estas FI ainda mais próximas do LH.

A distribuição em função do teor proteico dos leites *standard* existentes no mercado português pode ser observada no **Quadro 5**.

Quadro 5: Leites Infantis para Lactentes e de Transição (*standard*) existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013: caracterização em função do teor proteico (g/100kcal). (Enumeração por ordem alfabética da casa comercial)

*enriquecimento em α -lactalbumina

**enriquecimento em α -lactalbumina e redução de β -lactoglobulina

Tipo de leite	$\geq 1,8$ e $\leq 2g/100Kcal$	$>2g/100Kcal$
Leites para Lactentes	Aptamil 1, Blédina Nutrilon 1, Miltina Progress 1, NAN 1*, NIDINA EXPERT 1*, S-26 Gold I**	Nutribén NATAL, Nutribén A.O.1, milkid 1, Novalac 1, Novalac Premium 1, Novalac SA, Novalac AO, Novalac César 1, Enfalac Premium 1
Leites de Transição	NAN 2*, NIDINA EXPERT 2*	Nutribén CONTINUAÇÃO, Nutribén SIMBIOTIC, Nutribén A.O. 2, milkid 2, Aptamil 2, Blédina Nutrilon 2, Novalac Premium 2, Novalac 2, Novalac SA, Novalac AO, Novalac César 2, Enfalac Premium 2, Miltina Progress 2, S-26 Gold II**

Nota: Leite para Lactentes com > teor proteico: Novalac César 1 (2,3g/100Kcal)

Leite de Transição com maior teor proteico: Enfalac Premium 2 (2,6g/100Kcal)

É importante lembrar que o triptofano é precursor da serotonina (neurotransmissor) e da melatonina (neuro-hormona), importantes reguladores dos ritmos circadianos do sono/vigília e da fome/saciedade, enquanto a cisteína é uma componente do glutatião (importante anti-oxidante) e precursora da taurina, imprescindível no desenvolvimento neurológico e síntese do ácido biliar (46, 102, 105-107). Assim, o teor proteico das FI, muito embora superior ao do LH, muito dificilmente poderá ser reduzido, entre outras razões pelo efeito limitante destes dois AA (72, 93). Efectivamente, o fornecimento de quantidades adequadas destes dois AA tem sido garantido, ao longo dos últimos anos, à custa do elevado teor proteico das fórmulas

3 - Gordura: a regulamentação e o enriquecimento com ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (LC-PUFAs)

A gordura da dieta é a principal fonte de energia para o RN e lactente, para além de ser fundamental para a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) bem como para a palatabilidade e textura dos alimentos, facilitando a sua aceitação. A dieta do lactente alimentado com LH é caracteristicamente rica em gordura (40-60% VET), contribuindo para a elevada densidade energética necessária à velocidade de crescimento e de acumulação de massa gorda, características do 1º ano e, particularmente, do 1º semestre de vida. Para além de ser garante de um adequado crescimento, a gordura da dieta é fundamental

para a composição das membranas de todas as células, determinando a sua funcionalidade, fornece componentes estruturais para a retina e cérebro e, alguns ácidos gordos (AG), desempenham ainda um papel determinante na expressão de alguns genes (109-111). De entre todos, convém referir a importância dos AG das séries n-3 e n-6, como imprescindíveis para o adequado crescimento e desenvolvimento. Efectivamente o ácido linoleico (LA, C18:2n-6) e o ácido α -linolénico (LNA, C18:3n-3) são essenciais e são os precursores dos ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (LC-PUFAs), respectivamente o araquidónico (ARA, C20:4n-6) e o docosaexanoico (DHA, C22:6n-3), sendo ambos parte integrante dos fosfolípidos da retina e do cérebro, e o DHA o componente maioritário do endotélio vascular. Alguns LC-PUFAs são precursores de ecosanóides, que actuam como mediadores locais e sistémicos da coagulação, das respostas inflamatória, imune e alérgica, bem como na dinâmica vascular, com consequências no valor da pressão arterial (112-115).

A composição em gordura é sobreponível no LV e LH (cerca de 38g/L).

De acordo com o IEG da ESPGHAN e a regulamentação europeia e nacional, o teor total em gordura recomendado para as FI é de 4,4 (4,0) – 6 g/100kcal (4, 5, 7, 73, 116) (Quadro 2), equivalendo, tal como no LH, a cerca de 50 - 54 % do valor energético total.

O LH é rico em ácido palmítico, oleico, linoleico e linolénico e as FI contém misturas de óleos vegetais visando a mimetização da relação de AG saturados, monoinsaturados e polinsaturados do LH. São no entanto claras as recomendações no que se refere à proibição da inclusão de algumas substâncias (óleos de sésamo e de algodão) e aos intervalos de segurança dos diferentes componentes lipídicos (5, 7). Só a título de exemplo citaremos: 1) no que respeita aos ácidos gordos essenciais (AGE), o teor de ácido linoleico (AL 18:2n-6), na forma de glicérides ou lineolato, deve oscilar entre 300 - 1 200 mg/100kcal (já que valores superiores parecem estar associados a aumento de risco cardiometabólico) e o de α -linolénico (α Lin 18: 3n-3) não deve ser inferior a 50 mg/100 kcal (sendo este o precursor do ácido docosaexanoico, que, em elevadas concentrações, induz peroxidação lipídica e compromete a estabilidade e sabor da fórmula), devendo ainda ser garantida uma relação AL / α Lin >5<15 de forma a preservar o balanço entre os dois e entre os ecosanóides deles dependentes; 2) os ácidos laurico e mirístico, considerados individualmente ou em conjunto, pelo seu efeito potencial aterogénico, não deverão exceder um total de 20% do teor de lípidos; 3) os AG *trans*-, pela ausência de benefícios nutricionais e pelo comprovado compromisso aterogénico entre outros (ao induzirem alongação da cadeia dos AGE e alteração do metabolismo lipoproteico, bem como por compromisso do crescimento, da dessaturação microsossomial e pelo risco de diabetes tipo 1), não devem exceder os 3% do teor total de lípidos. Estes são apenas alguns dos exemplos da exaustiva regulamentação nesta matéria.

Já no que respeita aos AG poliinsaturados de cadeia longa (LC-PUFAs) [LCP 20 ou 22 átomos de carbono, respectivamente araquidónico (ARA) e docosa-hexaenoico (DHA)], tendo em conta os efeitos benéficos documentados em várias

publicações, a sua adição às FI ocorre desde 2002 e é suportada pelo grupo de peritos da ESPGHAN (4), devendo constar como uma alegação nutricional e de saúde (5, 7). Pelas suas particularidades este tema será abordado no capítulo V- 6.

4 - Hidratos de carbono: mono-, dissacáridos ou amidos

Os hidratos de carbono (HC) originam a produção de glicose (principal fonte energética para o cérebro e outros tecidos e responsável pelo controle metabólico basal), nomeadamente através da regulação da secreção de insulina, com consequente inibição da degradação proteica e garantia do adequado balanço azotado (117, 118). Podem ser classificados em absorvíveis sem digestão e digeríveis (pelas enzimas da saliva, do suco gástrico ou intestinais) ou indigeríveis. Pertencem ao primeiro grupo os monossacáridos (glicose e frutose), os dissacáridos (lactose, sacarose e maltose), os oligossacáridos (GOS) do LH e os amidos, enquanto no segundo grupo se incluem os frutoligosacáridos (FOS), tais como a inulina, presentes em alguns vegetais e frutos. Como efeitos funcionais destes HC importa referir que a absorção da galactose e da glicose aumentam, *de per se*, a concentração de glicose circulante, com consequente repercussão metabólica (aumento da secreção de insulina) (117-119), enquanto a digestão da lactose promove a absorção de cálcio (120). A lactose pode ser apenas parcialmente digerida no pretermo, tal como em alguns RN de termo, bem como em crianças ou adultos, pela diminuição da lactase, particularmente em indivíduos da Europa de norte (118). Quanto aos HC não digeríveis, estes atingem o colon onde sofrem fermentação bacteriana, produzindo gases (hidrogénio e metano) e AG-cadeia curta (ex: butirato), facilmente absorvidos no colon distal. Assim, os HC podem ser assimilados através da digestão e absorção intestinal, ou ainda através da fermentação bacteriana no colon (117). A fermentação pode ter efeitos mais ou menos favoráveis para o lactente. Efectivamente, se por um lado se questiona o risco de enterocolite necrotizante no PT consequente à fermentação cólica da lactose (117), por outro sabe-se que os HC indigeríveis, para além de funcionarem como substrato para a produção de butirato, cuja intervenção na transcrição de alguns genes, na síntese proteica e em mecanismos de proliferação celular e apoptose estão actualmente reconhecidos, interferem ainda na composição da microflora cólica (efeito prebiótico), interferindo na expressão individual do risco de algumas doenças de entre as quais se podem citar a diabetes tipo 2, a neoplasia do colon e a doença inflamatória intestinal (conceito de “efeito disfuncional” em contraponto ao “efeito funcional” de alguns nutrientes).

O teor em HC do LH é quase duplo do encontrado no LV (42% vs 28% do VET) o que equivale a 70 e 48 g/L, respectivamente (Quadro 2). Como referido, a glicose é uma fonte energética de eleição e, a necessidade de manter um equilíbrio entre a oxidação da glicose e a gliconeogénese, de forma a suprir adequadamente as elevadas necessidades do cérebro em glicose (51, 52), levou a que as recomendações mínimas para o conteúdo das fórmulas em HC sejam de 9,0g /100kcal, propondo a IEG da ESPGHAN um valor máximo de 14g/100kcal (4). Assim, os valores recomendados pela legislação para as

Fórmulas para Lactentes e de Transição, no que respeita ao teor em HC, deverão situar-se entre 9-14 g/100kcal, independentemente da fonte proteica, o que equivale a aproximadamente 56% do valor energético total (5, 7) (Quadro 2).

A lactose é o HC digerível dominante no LH e responsável por 40% do seu VET. A sua inclusão nas FI é considerada pelo IEG como prudente, particularmente atendendo ao seu efeito favorável na fisiologia do intestino (efeito prebiótico) concretamente favorecendo o amolecimento das fezes e implementando a absorção de água, sódio e cálcio (4, 117, 118, 120). Efectivamente, muito embora a quase totalidade da lactose seja digerida, por acção enzimática da lactase existente na bordadura em escova das células do intestino delgado (e que atinge o máximo da sua concentração na fase fetal tardia), certo é que alguma lactose consegue atingir o intestino distal, onde a fermentação permite a proliferação de bactérias acidófilas, nomeadamente *Lactobacillus*. Este efeito prébiotico suporta a possibilidade de as fórmulas em que a lactose é o único hidrato de carbono poderem referir, como alegação nutricional e de saúde, esta particularidade “Apenas com lactose” (5, 7). No entanto, importa referir que a necessidade específica de lactose não foi ainda demonstrada, que estes efeitos benéficos não são restritos à lactose e podem ser obtidos por outros componentes e, finalmente, que não existe evidência científica que permita definir níveis mínimos e máximos (4). A legislação prevê a adição mínima de 4,5 g/100 kcal em Leites para Lactentes e de Transição, não se aplicando esta recomendação a fórmulas em que mais de 50% do teor proteico seja à custa de proteína de soja.

Estão claramente definidos na legislação, para além da lactose, os HC passíveis de serem utilizados, a saber: maltose, sacarose, glicose, maltodextrinas, xarope de glicose, amido pré-cozido e amido gelatinizado, estes dois últimos naturalmente isentos de glúten (5, 7). De referir no entanto que: 1) a glicose é encontrada em pequenas porções no LH e a legislação permite a sua adição às Fórmulas para Lactentes fabricadas a partir de hidrolisados de proteína, não devendo, caso seja adicionada, apresentar um teor superior a 2g/ 100 kcal (5, 7). Importa dizer que a sua adição às FI não é no entanto recomendada pelo facto de, com o tratamento pelo calor, esta poder reagir não enzimaticamente com a proteína (formando produtos de Maillard) e ainda pelo facto de aumentar indesejavelmente a osmolaridade (51); 2) no que respeita à sacarose (dissacárido contendo glicose e frutose) e à frutose, o IGE não recomenda a adição destes di- e monosacáridos às FI a serem usadas até aos 4-6 meses, pois podem precipitar quadros graves de hipoglicemia, vômitos, malnutrição, cirrose e morte súbita em RN e lactentes com intolerância hereditária à frutose (4). No entanto, está prevista a adição de sacarose em valores iguais ou inferiores a 20% do teor total de HC, apenas em Fórmulas para Lactentes fabricadas a partir de hidrolisados de proteínas (5, 7); 3) os amidos pré-cozinhados ou gelatinizados poderão ser adicionados às FI até um máximo de 30% do teor total de HC ou 2g/ 100 kcal (5, 7) sendo a sua inclusão suportada pelo IEG da ESPGHAN tendo por base a elevada capacidade do lactente digerir HC complexos, bem como a possível necessidade de, por questões tecnológicas, a indústria necessitar de os utilizar (4).

No Quadro 6 pode observar-se as FI existentes no mercado português com inclusão exclusiva de lactose como HC.

Quadro 6: Leites para Lactentes e de Transição existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013: inclusão exclusiva de lactose. (Enumeração por ordem alfabética da casa comercial)

Leites para Lactentes	Leites de Transição
Nutribén A.O.1	Novalac AO
milkid 1	S-26 Gold II
Aptamil 1	
Blédina Nutrilon 1	
Novalac AO	
Enfalac Premium 1	
NAN 1	
NIDINA EXPERT 1	
S-26 Gold I	

De referir, finalmente, que está legalmente prevista (5, 7) e é suportada pelo grupo de peritos da ESPGHAN (4), a adição de Fruto-oligossacáridos (FOS) e Galacto-oligossacáridos (GOS) às FI para Lactentes e de Transição. Pelas suas particularidades este tema será abordado no item V- 6.

5- Vitaminas e minerais

As vitaminas e os minerais são micronutrientes essenciais à saúde, sendo determinantes para o normal processo de crescimento e maturação. Devem desejavelmente ser obtidos naturalmente através dos alimentos, ou ainda através do seu enriquecimento ou fortificação, bem como podem ser oferecidos como suplementos em casos comprovados de insuficiência de aporte com carência nutricional. Importa referir que existem interações nutriente-nutriente que interferem com a biodisponibilidade dos diferentes micronutrientes, bem como a ingestão excessiva de algumas vitaminas e minerais está associada a efeitos adversos para a saúde, por vezes apenas expressos numa fase tardia do ciclo da vida. Existem um total de 13 vitaminas (4 lipossolúveis: A,D,E e K e as restantes hidrossolúveis) e 9 oligoelementos, estando as recomendações relativas à sua ingestão diária definidas na dependência do sexo e da idade (121-123).

No que reporta às FI, as vitaminas e os minerais são considerados “Substâncias Nutritivas” (4, 7) e a sua inclusão nas FI, tal como o observado relativamente aos macronutrientes, é cientificamente suportada pelas recomendações do grupo de peritos da ESPGHAN (4). É importante salvaguardar particular prudência na ingestão das vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K). Situações de ingestão deficitária cursam com carência nutricional e o excesso, pela deposição electiva no tecido adiposo, está associado a toxicidade, apresentando ambas as situações riscos não desprezíveis para o crescimento e para a saúde. Apenas algumas considerações relativamente a três vitaminas deste grupo:

- *Vitamina A*: existe um teor adequado e uma elevada biodisponibilidade da Vit A do LH, suficiente para suprir as necessidades do lactente até ao 6º mês de vida e à introdução dos alimentos complementares. O β -caroteno é susceptível de ser metabolizado em Vit A, tem importante acção anti-oxidante e, sabe-se que o nível plasmático do β -caroteno e de outros carotenóides decresce rapidamente após o parto em recém-nascidos alimentados com FI, razão pela qual se recomenda a suplementação das FI com retinol ou esteres de retinil (60 – 180 μ g RE / 100kcal);

Vitamina D: muito embora não exista suporte científico que permita assumir diferenças entre o efeito biológico do aporte nutricional de vit D3 ou D2, tendo por base as conclusões de grupos de peritos (51, 52) o IEG da ESPGHAN recomenda e a legislação suporta a adição às FI de Vit D3 num intervalo 1- 2,5 μ g / 100 kcal (4, 5, 7);

- *Vitamina E*: a adição de LC-PUFAs às FI aumentou a preocupação relativamente ao possível aumento de agressão oxidativa aos próprios componentes das fórmulas bem como aos lactentes com elas alimentados. A Vit E, o principal antioxidante biológico lipossolúvel, é composta por uma mistura de derivados do tocol e do tocotrienol (124, 125). Um adequado *status* em Vit E é determinante para uma resposta eficaz ao *stress* oxidativo. Qualquer situação de desequilíbrio relativa ao estado *redox*, será favorecedora de alterações irreversíveis nos lípidos e lipoproteínas, nas proteínas e enzimas, no DNA e ainda nas membranas celulares (126), sendo estas alterações o factor etiopatogénico responsável por situações tão variadas como a retinopatia da prematuridade, a enterocolite necrotizante, a displasia broncopulmonar, a anemia hemolítica e o risco infeccioso entre outras. O Comité de Nutrição da ESPGHAN (127-129) bem como a Directiva da EU (56) emanaram há alguns anos recomendações acerca do valor mínimo em Vit E para as FI, calculado com base no teor de ácido linoleico ou no conteúdo total em LC-PUFAs. Entretanto, e como previamente referido, a generalização da utilização de LC-PUFAs (mais susceptíveis à oxidação com consequente maior uso e degradação da Vit E) e a enorme variabilidade do seu teor (130-134) levantaram preocupações relativamente às recomendações vigentes. No entanto, particularmente pela dificuldade de avaliação do *status* antioxidante *in vivo* bem como pelo facto de não se registar uma relação estreita e directa entre os níveis plasmáticos de tocoferol e os indicadores de peroxidação lipídica (125, 134, 135) não é fácil, senão mesmo impossível, determinar as necessidades precisas em tocoferol nesta fase da vida. A natureza dos AG, o efeito de outros pró-oxidantes (ex. ferro e cobre) e antioxidantes (tocoferóis, ácido ascórbico, retinol e carotenos) e uma série de factores influenciadores tais como o teor total de lípidos e LC-PUFAs ingeridos na dieta, a influência da biodisponibilidade da Vit E e ainda circunstâncias fisiológicas especiais (muito-baixo peso ao nascimento, colestase ...) poderão dificultar este cálculo e justificar a grande variabilidade das necessidades (131, 136). Muito embora reconhecendo estas limitações mas também a importância de definir níveis de segurança anti-oxidante para as FI e, tendo em conta a inclusão máxima recomendada de 1,5g/100 kcal de AG poliinsaturados, assume-se que um máximo de 5mg de α -TE seria suficiente. Efectivamente, e como referido, as necessidades em vit E aumentam na dependência do número de duplas ligações existentes nos AG da dieta

(128, 129), pelo que este cálculo se baseia na adopção de um factor de correcção proposto para calcular o conteúdo mínimo em vit E em função da composição em AG da fórmula (4). Tendo em conta estas premissas, o grupo de peritos da ESPGHAN, muito embora mantendo o limite mínimo de segurança das suas recomendações iniciais (0,9 mg/g PUFA, mas não menos do que 0,6 mg/100kcal) (127, 129) foi mais explícito, propondo a adição de 0,5-5mg α -TE / 100 kcal e nunca menos de 0,5mg/g de ácido linoleico ou equivalente (4), valores constantes da legislação (5, 7).

Tal como para as vitaminas lipossolúveis, também estão claramente definidos os intervalos de segurança para a suplementação dos Leites para Lactentes e de Transição nas vitaminas hidrossolúveis e em minerais e oligoelementos (5, 7). A sua concentração nas FI pode ser observada no **Quadro 7**.

No que respeita a estes últimos de referir apenas alguns por menores.

- *Selénio*: oligoelemento com importante papel em sistemas enzimáticos com acção antioxidante. A sua concentração no LH é extremamente variável (0,8 – 3,3 μ g / 100 kcal) (52, 54), estando a ingestão de valores elevados associada a efeitos deletérios (137). A fortificação (sob a forma de selenito ou selenato, sem diferença na expressão da retenção pelo organismo) (1 – 9 μ g / 100 kcal) (4, 5, 7), é particularmente importante nas fórmulas para pretermo e imprescindível nas fórmulas com proteína de soja (pela importância da incorporação nas membranas celulares) (138, 139, 140, 141, 334);

Ferro: é um nutriente essencial com importante papel fisiológico ao longo de toda a vida, mas particularmente nos primeiros anos. A sua carência, mesmo na ausência de anemia, tem comprovadamente efeitos adversos imediatos no desenvolvimento cognitivo e motor bem como no crescimento (142-152), sendo ainda desconhecida a magnitude das consequências a longo prazo particularmente pela dificuldade de uma relação inequívoca de causalidade, mesmo após tratamento da situação carencial (148, 150, 153). A suplementação das FI com ferro data de 1959, quando se constatou uma elevada prevalência de anemia por deficiência de ferro em lactentes alimentados com FI vs LH. Importa lembrar que o ferro do LH tem uma maior biodisponibilidade sendo absorvido entre 20-50% enquanto o do LV o é entre 4-7% (154-157). A anemia afecta aproximadamente 42% e 17% das crianças com idade inferior a 5 anos nos países em vias de desenvolvimento e nos países industrializados respectivamente, atingindo, nestes últimos, particularmente (mas não exclusivamente) crianças provenientes de níveis socioeconómicos mais desfavorecidos ou de minorias étnicas (158). De referir que a prevalência é mais elevada em idades de elevada velocidade de crescimento (6-24m) (142, 159) sendo talvez o único mineral cuja deficiência é registada em lactentes saudáveis (157, 160, 161). Muito embora sejam múltiplas as causas nutricionais e infecciosas responsáveis pela elevada ocorrência de anemia nesta faixa etária, a deficiência em ferro está frequentemente envolvida. Pelo atrás exposto se depreende que deverão ser implementadas medidas visando a prevenção da deficiência em ferro, tais como a promoção do aleitamento materno exclusivo até ao 6º mês de vida, a utilização de fórmulas enriquecidas em ferro, a proscricção da introdução do LV inteiro durante o 1º ano de vida, a promoção do enriquecimento em ferro dos alimentos

complementares e a suplementação diária com 1 mg/kg/dia de ferro dos 6 aos 12 meses a todos os lactentes ou até se obter um suprimento alimentar diário de 11 mg/ dia através dos alimentos (86, 154, 155, 162-164). Tendo em conta o exposto e tendo ainda em consideração que um lactente de termo, adequado à idade gestacional e sem história perinatal ou materna de risco de carência em ferro, mantém reservas de ferro seguras e adequadas às suas necessidades até cerca do 6º mês de vida (157, 165), é recomendada a fortificação do Leite de Transição com valores cerca de 50% superiores ao das Fórmulas para Lactentes (Fórmula para Lactentes: 0,3 – 1,3mg/ 100kcal; Fórmula de Transição: 0,6 – 2,0 mg/100kcal) (4, 5, 7) atingindo concentrações cerca de 20 vezes superiores às do LV. Esta diferença registada nas recomendações de suplementação em ferro entre Leites para Lactentes e de Transição visa, particularmente, a redução do risco de ferropenia e anemia ferripriva inerente ao esgotamento fisiológico das reservas de ferro aos 4-6 meses de vida, conseqüente parti-

cularmente à elevada velocidade de crescimento e de incremento da massa muscular. É importante lembrar que a presença de ácido fólico nas fórmulas baseadas em isolados de proteína de soja inibe a absorção de ferro (139, 140, 166), razão pela qual se recomenda uma suplementação superior para estas fórmulas, ou seja 0,45 – 2 mg/ 100 kcal em Fórmulas para Lactentes e 0,9 a 2,5 mg/ 100 kcal em Fórmulas de Transição (4, 5, 7). Ainda no que respeita à suplementação em ferro das FI, é interessante referir que o teor nas fórmulas europeias é inferior ao registado nas americanas (1,3 mg/100 kcal vs 1,8 mg/100 kcal), mantendo acesa a polémica acerca da suplementação adequada e segura em ferro durante o primeiro ano de vida, particularmente quando se reconhece não ser fácil a adopção de recomendações (156, 163). Efectivamente, se situações de carência (ferropenia), mesmo na ausência de anemia, poderão cursar, irreversivelmente, com compromisso intelectual, do desenvolvimento neuromotor e imunológico (142-147, 151-153, 167), também níveis elevados

Quadro 7: Leites e Fórmulas* Infantis existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013 (total=87): composição em algumas vitaminas e minerais (por 100kcal) (média, min e máx) * Fórmula Infantil com isolado de proteína de soja

	Leite Humano	Leites para Lactentes	Leites de Transição	Leites c/ Proteínas Parcialmente Hidrolisadas	Leites c/ Proteínas Extensamente Hidrolisadas, Dietas Semi-elementares e Dietas Elementares	Leites Anti-refluxo	Leites sem Lactose	Leites RN Baixo-Peso e Pretermo	Fórmula com Proteína de Soja	Leite de Vaca (gordo inteiro)
Vit. C (mg)	6,1	14,4 (11,7/20,3)	15,9 (11,7/21,9)	14,7 (11,9/20,3)	11,5 (8,4/14)	15,3 (11,8/23,9)	14,5 (12,6/19,1)	18,3 (15,1/21,3)	13	0
Vit. B1 (mcg)	121	92 (76/149)	103 (78/183)	90 (74/147)	82 (70/119)	91 (74/149)	94 (76/149)	157 (120/206)	149	65
Vit. B2 (mcg)	45	173 (136/231)	188 (151/300)	170 (138/253)	142 (88/220)	153 (90/200)	148 (90/224)	241 (180/300)	164	226
Vit. B6 (mcg)	15	67 (58/100)	73 (58/112)	72 (59/100)	76 (59/157)	74 (59/100)	67 (60/90)	124 (100/150)	90	63
Vit. B12 (mcg)	0,02	0,27 (0,23/0,31)	0,29 (0,2/0,32)	0,25 (0,16/0,31)	0,27 (0,18/0,3)	0,29 (0,22/0,45)	0,28 (0,23/0,30)	0,32 (0,25/0,46)	0,27	0,29
Ác. Fólico (mcg)	3,0	15 (11,7/19,7)	15,6 (11,7/21)	14,8 (11,9/19,1)	13,3 (8/16,3)	14,8 (11,8/17,6)	14,1 (11,9/16,0)	36,3 (17,4/70)	19	1,6
Vit. A (mcg)	103	94,5 (81,8/106)	98,1 (87,7/111,9)	94,1 (75,8/110,3)	95,4 (78,8/120)	94,4 (75,8/111,9)	98,8 (83,3/111,9)	187,6 (125/451,3)	112	95
Vit. D (mcg)	0,08	1,6 (1,4/1,8)	1,7 (1,5/2,2)	1,7 (1,3/2,1)	1,7 (1,3/2,1)	1,7 (1,3/2,1)	1,6 (1,3/1,8)	2,4 (1,8/3,8)	1,6	0,08
Vit. E (mg)	0,53	1,5 (1,1/1,7)	1,6 (1,1/2,0)	1,5 (1,1/2,1)	1,6 (0,7/2,6)	1,6 (1,1/2,2)	1,5 (1,1/1,8)	3,1 (2,1/4,4)	1,1	0,11
Vit. K (mcg)	-	7,3 (5,8/10)	7,4 (5,8/10,0)	7,5 (5,9/9,9)	8,7 (4,4/13,1)	7,7 (5,9/10,0)	8,4 (6,3/14,9)	7,8 (5/9,9)	14,9	-
Na (mg)	28,8	29 (24/41)	33 (24/42)	35 (29/39)	37 (25/50)	35 (30/49)	41 (24/50)	50 (35/88)	28	69,4
K (mg)	105	99 (84/117)	112 (89/132)	109 (99/117)	110 (88/125)	114 (100/149)	118 (98/134)	104 (97-120)	107	258
Ca (mg)	29	72 (63/85)	101 (75/128)	77 (67/94)	91 (61/140)	94 (69/117)	86 (75/115)	117 (100-131)	100	176
P (mg)	105	43 (35/62)	65 (40/76)	45 (38/51)	56 (33/78)	62 (38/93)	51 (42/76)	64 (58/70)	75	124
Fe (mg)	0,15	1,1 (0,8/1,2)	1,4 (1,0/1,8)	1,1 (0,8/1,6)	1,3 (0,8/1,8)	1,2 (1,0/1,9)	0,9 (0,2/1,6)	1,6 (1,1/2)	1,2	0,16
Mg (mg)	6	8,7 (6,7/12,9)	9,9 (6,6/12,9)	8,9 (7,6/10,4)	9 (7,2/11,9)	8,7 (7,6/11,0)	9,7 (7,7/11,5)	9,5 (9-10)	10	15
Ca/P	1,68	1,68 (1,34/1,95)	1,58 (1,33/1,95)	1,73 (1,39/1,83)	1,65 (1,21/1,88)	1,56 (1,25/1,8)	1,73 (1,49/1,95)	1,82 (1,69/2)	1,34	1,42

de hemoglobina parecem estar associados a compromisso das competências neuronais aos 10 anos de idade (150) e a maior risco cardiovascular na idade adulta (168).

- *Relação cálcio/fósforo*: são dois minerais directamente associados à formação de massa óssea e à estrutura dentária (169) e, enquanto o primeiro tem particular relevo na condutibilidade neuronal e na contracção muscular, o segundo é um constituinte das membranas celulares bem como integra a composição de numerosas enzimas. A optimização da sua incorporação implica que deva ser mantida uma relação $> 1 < 2$, independentemente de se tratar de uma Fórmula para Lactentes ou de Transição e, ainda, independentemente da fonte proteica (4, 5, 7). De referir no entanto que a menor biodisponibilidade do fósforo nas fórmulas com isolados de proteína de soja comparativamente às fórmulas com proteína de LV (70% vs 80%) (139, 140), obriga a um ajuste em alta para o enriquecimento em fósforo das primeiras (proteína LV: 25 – 90 mg/ 100kcal; proteína de soja: 30 – 100 mg / 100 kcal) independentemente de se tratar de uma Fórmula para Lactentes ou de Transição (4, 5, 7).

- *Sódio*: o teor de sódio (20 – 40 mg /100 kcal) tal como de todos os outros minerais (potássio, cloro, magnésio, zinco, cobre, iodo, selénio, manganês e fluor) é sobreponível nas Fórmulas para Lactentes e de Transição, independentemente da fonte proteica ou da existência de algum grau de hidrólise da PLV (4, 5, 7). Nunca é demais lembrar que o LV apresenta mais do dobro do teor de sódio que o LH (9).

6- Outras substâncias nutritivas, ingredientes opcionais e ingredientes funcionais

Também nesta matéria a legislação é exaustiva e clara nos ingredientes que podem ser incluídos nas FI, bem como na definição do seu intervalo.

Está prevista a possibilidade de inclusão de “Aminoácidos e outros compostos nitrogenados” tais como a L-carnitina, a taurina e os nucleótidos bem como de “Outras substâncias nutritivas” tais como a colina, o inositol e o beta-caroteno, sendo considerados ingredientes opcionais (5, 7). Este último, tal como outros carotenóides, existe no LH e, como previamente referido, os seus níveis plasmáticos decrescem rapidamente após o parto em recém-nascidos alimentados com leites não suplementados (170). Tem, pois, sido incluído na composição de algumas FI, tendo em conta este aspecto e, particularmente, devido ao reconhecimento da importante acção anti-oxidante da vitamina A resultante da sua metabolização (123, 139).

No que respeita aos nucleótidos, representam 0,1 - 0,15% do conteúdo de nitrogénio do LH e passaram a ser incluídos nas FI a partir da década de 90 do século passado, devido ao reconhecimento das suas funções fisiológicas. Para além de desempenharem um papel determinante na síntese de DNA e RNA e, muito embora a ausência de total consenso, desempenharão funções benéficas a nível imunológico (nomeadamente promovendo a maturação dos linfócitos) (171 - 173), induzirão um aumento da biodisponibilidade do ferro, uma modificação favorável da flora intestinal, uma melhoria do metabolismo das lipoproteínas e um melhor aproveitamento

metabólico dos LC-PUFAs (174 - 176). São pois considerados ingredientes nutricionais passíveis de constarem de alegação nutricional e de saúde, pelo seu papel funcional (5, 7) estando prevista a possibilidade da sua adição (5` - monofosfato de cistidina, de uridina, de adenosina, de guanosina e de inosina e respectivos sais sódicos). De referir no entanto que o grupo de peritos da ESPGHAN não encontrou evidência científica robusta para suportar vantagens na adição de valores superiores a 5mg / 100kcal (4), chamando a atenção para o facto de estarem também descritos efeitos deletérios (infecção respiratória) se o suprimento for elevado, pelo que a sua concentração não deverá exceder aquele valor, bem como deve respeitar valores máximos bem definidos para cada 1 dos 5 nucleótidos permitidos (4, 5, 7). No **Quadro 8** estão indicadas as FI com nucleótidos existentes no mercado português.

Para além dos nucleótidos, são também considerados ingredientes funcionais a maioria das vitaminas e dos minerais e os fosfolípidos, mas relativamente à possibilidade de alegação nutricional e para a saúde, no que respeita às FI, apenas é atribuída esta qualidade aos *ácidos gordos de cadeia-longa* (LC-PUFAs) e aos *pre- e probióticos* (5, 7).

Relativamente aos *LC-PUFAs*, a adição deve respeitar os seguintes requisitos: LCP n-3 $< 1\%$ e n-6 $< 2\%$ do teor total de lípidos, mantendo-se a relação n-3 $< n-6$ (5, 7). Estas recomendações têm por base a noção de que os LCPs das séries 3 (DHA 22:6n-3) e 6 (ARA 20: 4n-6) competem pelos mesmos enzimas percursores dos eicosanóides na fisiologia da membrana e ainda no sistema imunológico. Efectivamente, se por um lado é extremamente limitada a capacidade de síntese destes AG nas primeiras semanas de vida, por outro eles estão sempre presentes e são os principais LC-PUFAs do LH (valor médio de DHA 0,32% e de ARA 0,47% do total de AG) (9), sendo o teor de DHA variável na dependência do consumo de peixe na dieta materna e consequentemente fazendo variar a sua relação (177 - 179). A literatura demonstra que se regista uma importante incorporação de ARA e DHA no cérebro e na retina do feto durante o último trimestre de gestação, continuando durante o surto de crescimento do primeiro trimestre de vida e até ao 2º ano de vida pós-natal, registando-se diferenças na composição dos lípidos plasmáticos e nos lípidos da membrana do eritrócito, da retina e do cérebro entre lactentes alimentados com LH ou FI (51, 53, 162, 177). Muito embora vários autores tenham demonstrado uma associação positiva entre a suplementação com AA e DHA na infância e o desenvolvimento psicomotor e sensorial, não existe actualmente consenso relativamente à necessidade de suplementação exógena, particularmente para além dos primeiros meses de vida (4, 128, 180, 181). Efectivamente, duas extensas revisões da *Cochrane* (meta-análises randomizadas controladas), apontam não existir evidência de efeitos benéficos associadas ao uso de fórmulas suplementadas com LC-PUFA sobre o neuro-desenvolvimento, a acuidade visual e o crescimento de lactentes de termo ou prematuros, questionando assim a suplementação por rotina e concluindo serem necessários mais estudos (182, 183). No entanto, estudos mais recentes associaram a utilização de doses mais elevadas de DHA (entre 0,3 a 0,5% do total de ácidos gordos) e pelo menos igual teor de ARA, a efeitos benéficos (184). De referir que o pretermo, pela sua imaturidade e tendo por base o cálculo da velocidade de incorporação no último trimestre de gravidez, tem necessidades acrescidas. Posto isto,

torna-se importante antes de mais, referir que não estão registados efeitos negativos associados à suplementação com DHA e ARA pelo que, e tendo em conta os considerandos prévios, a adição opcional de LC-PUFAs às FI é suportada pelo IEG – ESPGHAN (4) e a sua inclusão deve ser referida nas alegações nutricionais e respeitar as recomendações (5, 7). É no entanto reconhecida a necessidade de mais estudos visando uma mais clara definição dos seus benefícios, bem como das doses correctas para a suplementação. No **Quadro 8** podem ser observadas as FI existentes no mercado português com adição de LC-PUFAs, sendo importante relembrar que estão sempre incluídos na composição de todos os leites para prematuros ou recém-nascidos de baixo-peso e são passíveis de alegação nutricional e para a saúde (5, 7, 34, 141).

Quadro 8: Leites e Fórmulas* Infantis existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013: adição de ingredientes opcionais e funcionais [nucleótidos, prebióticos (FOS,GOS), probióticos, LC-PUFAs, triglicéridos de cadeia média (TCM)]. (Enumeração por ordem alfabética da casa comercial)

Empresa	Leites/Fórmulas	LC PUFA	Prebióticos	Probióticos	Nucleótidos	TCM
Alter (10)	Nutribén NATAL		GOS			
	Nutribén A.C. ⁵					
	Nutribén A.O. 1		GOS			
	Nutribén A.O. 2		GOS			
	Nutribén CONTINUAÇÃO		GOS			
	Nutribén SIMBIOTIC		GOS			
	Nutribén NATAL H.A. ⁵		GOS			
	Nutribén NATAL A.R.		GOS			
	Nutribén HIDROLISADO*		FOS			
	Nutribén SEM LACTOSE					
Ceisís (4)	milkid 1		GOS			
	milkid 2		GOS			
	milkid HÁ ⁵		GOS			
	milkid A.R.,		GOS			
Danone baby Nutrition/ Miltupa Comercial (21)	Aptamil 1		FOS/GOS			
	Aptamil 2		FOS/GOS			
	Aptamil AR 1					
	Aptamil AR 2					
	Aptamil HA1 ⁵		GOS			
	Aptamil HÁ 2 ⁵		GOS			
	Aptamil Confort 1 ⁵		FOS/GOS			
	Aptamil Confort 2 ⁵		FOS/GOS			
	Aptamil Prematil		FOS/GOS			
	Aptamil PDF		FOS/GOS			
	Aptamil Sem Lactose					
	Aptamil Pepti 1*		FOS/GOS			
	Aptamil Pepti 2*		FOS/GOS			
	Aptamil Pepti Júnior**					
	Blédina Nutrilon 1		FOS/GOS			
	Blédina Nutrilon 2		FOS/GOS			
	Blédina Nutrilon HÁ Digest 1 ⁵		FOS/GOS			
	Blédina Nutrilon HÁ Digest 2 ⁵		FOS/GOS			
	Blédina Nutrilon AR					
	Blédina Nutrilon Alergia*		FOS/GOS			
	Neocate LCP ⁸					

Laboratórios Vitória, S.A (14)	Novalac 1					
	Novalac 2					
	Novalac Premium 1		GOS			
	Novalac Premium 2		GOS			
	Novalac SA					
	Novalac AC					
	Novalac AO					
	Novalac AR					
	Novalac AR Digest					
	Novalac HA Confort ⁵					
	Novalac AD					
	Novalac AD Plus					
	Novalac César 1					
	Novalac César 2					
Mead-Johnson Nutrition (11)	Enfalac Premium 1		GOS			
	Enfalac Premium 2		GOS			
	Enfalac Prematuros					
	Enfalac A.R.1					
	Enfalac A.R.2					
	Enfalac H.A. Digest ⁵					
	Nutramigen 1*					
Nutramigen 2*						
Pregestimil **						
Enfalac 0 – Lac						
Nutramigen AA ⁶						
Miltupa Portugal, S. A (6)	Miltina Progress 1		GOS			
	Miltina Progress 2		GOS			
	Miltina Prem					
	Miltina HA ⁵					
	Miltina Digest		GOS			
	Miltina AR					
Nestlé/Wyeth (21)	NAN 1					
	NAN 2					
	NAN H.A. 1 ⁵					
	NAN H.A. 2 ⁵					
	NAN CONFORT 1					
	NAN CONFORT 2					
	NIDINA EXPERT HA/AR ⁵					
	NIDINA AL110					
	ALFARÉ**					
	ALThERÁ*					
	Pre NAN					
	NIDINA EXPERT 1					
	NIDINA EXPERT 2					
	NIDINA EXPERT H.A. ⁵					
S-26 Gold I						
S-26 Gold II						
S-26 SEM LACTOSE						
S-26 HA ⁵						
S-26 AR						
S-26 PDF Gold						
Visoy*						

* Fórmula Infantil com isolado de proteína de soja; ⁵ Leite parcialmente hidrolisado; ⁶ Leite extensamente hidrolisado; ** Dieta semi-elementar; ⁸ Dieta elementar

No que diz respeito aos *pre-*, *pro-* e *simbióticos* (mistura de pre- e probióticos), com funções moduladoras da flora intestinal, a suplementação das FI tem sido proposta, com base em estudos observacionais na área clínica e laboratorial. Têm-lhes sido atribuídas funções promotoras da saúde, nomeadamente: a melhoria do trânsito intestinal (por um efeito laxante consequente ao aumento da osmolaridade), a capacidade de conferir uma maior resistência às infecções intestinais (por competição por nutrientes e/ou por locais de fixação da mucosa), a modulação do sistema imunitário, a diminuição do risco alérgico (de que é exemplo a redução da prevalência de dermatite atópica), a diminuição do risco de cancro de colón (pela modificação da composição da microbiota e aumento da excreção fecal de IgA entre outros), a diminuição dos níveis de colesterol e o aumento da biodisponibilidade do cálcio com repercussão favorável na saúde óssea em adultos e crianças (185 – 202). Os *prebióticos* são “componentes alimentares não digeríveis que beneficiam o hospedeiro através da estimulação selectiva do crescimento e/ou da actividade de um limitado número de bactérias cólicas (bifidobactérias), melhorando a saúde” (203 - 205). Para além de vários componentes do LH funcionarem como prebióticos, tais como a α -lactalbumina, o baixo teor proteico e de fósforo e a lactoferrina, os mais estudados são os oligossacáridos (206 - 208). O LH contém teores elevados de oligossacáridos (2,2 e 1,2 g/100ml respectivamente no colostro e no leite maduro) (9, 162, 206, 207). Muito embora a elevada complexidade e consequente impossibilidade de imitação dos oligossacáridos existentes no LH, a indústria alimentar desenvolveu recentemente oligossacáridos sintéticos mais simples, os fruto-oligossacáridos (FOS) e os galacto-oligossacáridos (GOS), sendo a sua utilização individual ou em misturas, em proporções e dosagens distintas, o componente prebiótico oligossacárido possível de integrar as FI (4, 5, 7). Muito embora a literatura demonstre uma associação entre a inclusão na dieta de prebióticos e uma melhoria na saúde do hospedeiro resultando, em última instância, na melhoria do funcionamento intestinal e na prevenção da infecção e da alergia por mecanismos directos e indirectos (188, 189, 191, 197, 199, 201), o certo é que o Comité de Nutrição da ESPGHAN considerava em 2004 e reitera em 2011, não existir evidência científica que demonstre benefícios clínicos da adição de prebióticos oligossacáridos aos alimentos infantis (205, 209). Efectivamente, é reconhecida por este grupo de peritos a inexistência de evidência de efeitos adversos e de compromisso de crescimento em lactentes saudáveis que efectuem fórmula suplementada com prebiótico(s), salvaguardando no entanto que o efeito clínico e a segurança de um determinado oligossacárido não pode ser extrapolado para outro. É ainda reconhecida a evidência de efeitos clínicos associados à utilização de fórmulas suplementadas em prebióticos, muito embora seja questionada a sua relevância, bem como se admite uma falta de informação relativamente aos efeitos a longo prazo, nomeadamente se o efeito persiste para além da sua administração. Assim, de acordo com este Comité, com a AAP e tal como foi concluído por Rao e col numa revisão sistemática, a avaliação da composição das misturas e das doses a utilizar merece mais estudos de segurança e eficácia, antes de haver suporte para a sua recomendação com fins comerciais, nomeadamente a suplementação por rotina das FI (4, 197, 205, 209, 210). Pode pois concluir-se que, a suplementação dos ali-

mentos infantis com oligossacáridos, particularmente a adição destes prebióticos às FI visando um efeito profilático ou terapêutico, deve ser encarada como “voluntária” podendo “adicionar-se FOS e GOS às Fórmulas para Lactentes e de Transição ... num teor $\leq 0,8$ g/100 ml e numa combinação de 90% oligo-galactosil-lactose e 10% oligo-frutosil-sacarose de elevado peso molecular.” (4, 5, 7). É no seguimento do conceito anterior relativamente ao papel bifidogénico dos prebióticos, que tem cabimento falar de *probióticos*. Efectivamente ambos interferem na flora intestinal, na barreira mucosa e no sistema imunológico intestinal, tendo como fim último a manutenção do equilíbrio e a promoção da saúde. Os probióticos eram até há poucos anos definidos como “agentes microbianos vivos dos alimentos que são benéficos para a saúde” (203, 211, 212). A demonstração recente (estudos em animais), de que algum efeito probiótico pode ser obtido através de DNA bacteriano, levou à redefinição do conceito para “preparado de células microbianas ou componentes de células microbianas com efeito benéfico para a saúde e bem estar do hospedeiro” (213). O LM, usado sempre como modelo, tem na sua composição alguns componentes bioactivos bem como alguns microorganismos com efeito probiótico, que se pensa terem um papel de relevo no desenvolvimento de uma microbiota favorável à saúde (214 - 218). A literatura recente tem suportado alguma evidência científica, ainda que pouco robusta, relativamente à eficácia do uso de probióticos na prevenção e/ou tratamento de patologias tais como a diarreia aguda, a doença alérgica, a enterocolite necrotizante e a doença inflamatória intestinal, entre outras, podendo pois a sua utilização na alimentação do lactente estar associada a benefícios para a saúde (192, 194, 197, 219, 220). As estirpes mais comuns são *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus rhamnosus GG*, que sobrevivem à passagem do tubo digestivo e proliferam no colón, desempenhando funções benéficas para a saúde, particularmente na prevenção da infecção e da alergia (221 - 223). À semelhança do verificado para os prebióticos, também no que respeita aos probióticos o Comité de Nutrição da ESPGHAN reconhece não existirem estudos independentes, randomizados e válidos, que atestem a segurança e eficácia do uso de probióticos na alimentação e, particularmente, na suplementação por rotina das FI (205, 209). Muito embora a utilização de fórmulas suplementadas em probióticos em lactentes saudáveis aparentemente não comprometa o crescimento nem se associe a efeitos adversos, o Comité reconhece que a utilização antes dos 4 meses de idade não está associada a efeitos clínicos consistentes. Salvaguardando – tal como para os prebióticos - que o efeito de um ou de uma associação de probióticos não pode ser extrapolado, admite uma possível associação entre a suplementação de probióticos nas Fórmulas de Transição e efeitos clínicos benéficos (redução do risco de infecções gastrointestinais, do uso de antibióticos e da frequência de cólicas/irritabilidade), admitindo no entanto que a fragilidade dos estudos que suportam estes achados não permite conclusões válidas (205, 209). Chama também a atenção e manifesta a sua preocupação relativamente à ausência de estudos que suportem a segurança da sua utilização em recém-nascidos e lactentes prematuros (atendendo à imaturidade do sistema imunológico), em lactentes e crianças com compromisso imunológico ou cronicamente debilitados, com alterações da integridade intestinal (pos-operatórios) ou com risco

acrescido de infecção (cardiopatia estrutural ou doentes com cateteres) (34, 197, 205, 209). Muito embora reconheça a evidência de benefícios para a saúde e bem-estar relativamente a alguns probióticos (nomeadamente na redução da severidade da diarreia, no papel preventivo da diarreia associada a antibióticos, na estimulação da imunidade e função digestiva, no efeito terapêutico e preventivo do eczema atópico), reconhece também a necessidade de mais estudos para que seja permitida a sua recomendação com fins comerciais (205, 209, 223, 224). Entretanto, a revisão da literatura acerca da suplementação das Fórmulas de Transição é escassa, e o Comité admite reservas acerca da segurança da sua utilização em Fórmulas para Lactentes, dado que os estudos apenas contemplam lactentes com mais de 5 meses de idade, altura em que a maturidade do sistema imunológico é superior, bem como já se encontra estabilizada a colonização intestinal e o contacto / exposição a uma enorme variedade de organismos ambientais. Conclui-se pois que, muito embora estejam cientificamente demonstrados efeitos benéficos a curto prazo do uso de probióticos, não existem dados científicos robustos que suportem com segurança a recomendação da sua adição por rotina às fórmulas e alimentos infantis (52, 197, 205, 209, 225). Finalmente, os *simbióticos* são definidos como “misturas de probióticos e prebióticos que beneficiam o hospedeiro” (212). O limitado número de preparações simbióticas estudadas de uma forma randomizada e controlada, muito embora não demonstre a existência de efeitos adversos na dependência da sua utilização, também não permite segurança na recomendação da sua utilização por rotina nas FI (205). A suplementação simultânea com α -lactalbumina e simbióticos é considerada em algumas FI, pretendendo-se, na impossibilidade de aleitamento materno, a garantia de um adequado padrão de crescimento aliado a uma melhoria da tolerância e a um efeito protector relativamente ao desenvolvimento de dermatite atópica (187). No **Quadro 8** estão apresentadas as FI com adição de pre-, pro- e simbióticos existentes no mercado português. Uma palavra ainda para a inclusão em alguns leites de triglicéridos incorporando o ácido palmítico na posição β -do glicerol, parecendo haver uma associação a efeitos benéficos significativos relativos à absorção de gordura e de cálcio em recém-nascidos de termo saudáveis (226).

Finalmente, algumas considerações devem ainda ser tidas em conta no que respeita à preparação, conservação e manipulação das FI. As fórmulas em pó não são um produto estéril e podem conter agentes patogénicos, nomeadamente bactérias tais como o *Enterobacter sakazakii*, responsáveis por quadros graves de sépsis, particularmente nos 2 primeiros meses de vida. No domicílio, a preparação deve ser efectuada no momento, para cada dose individual; caso haja necessidade de armazenamento, a preparação deverá ser numa base diária e a conservação deve ser efectuada a uma temperatura menor ou igual a 4º centígrados e por um período nunca superior a 30 horas (5, 7).

VI- Classificação dos leites e fórmulas infantis

A classificação será efectuada de acordo com o grupo etário ao qual é dirigido o produto (**1- Leites para Lactentes ou 1; 2- Leites de Transição ou 2; 3- Leites de Crescimento: 3.1. Leites 3, “+ crescidos” e “de crescimento”; 3.2. Outros Leites**

e ainda de acordo com a alteração de base ao produto *standard* (**4- Leites especiais**) onde estão incluídos: 4.1. Leites com hidrólise da proteína (parcial e extensa) e Fórmulas elementares e semi-elementares; 4.2. Leites anti-regurgitação; 4.3. Leites para recém-nascido de pretermo ou baixo-peso; 4.4. Leites sem lactose ou com baixo teor em lactose; 4.5. Leites com especificações funcionais e, finalmente **5- Fórmula com proteína de soja**.

A inclusão de “Substâncias nutritivas” (vitaminas, minerais, AA e outros compostos nitrogenados e outras substâncias nutritivas) bem como a utilização de “Alegações nutricionais e de saúde” serão oportunamente referidas (5, 7, 8).

1. Leites ou Fórmulas para Lactentes ou Leites 1 (Fórmulas standard)

(*Nutribén NATAL[#]; Nutribén A.O. 1^{*}; milkid 1[#]; Aptamil 1[#]; Blédina Nutrilon 1[#]; Novalac 1[#]; Novalac Premium 1[#]; Novalac SA^{*}; Novalac AO^{*}; Novalac César 1[#]; Enfalac Premium 1[#]; Miltina Progress 1[#]; NAN 1[#]; NIDINA EXPERT 1[#]; S-26 Gold 1[#]*) (**Quadro 3**)

[#] Leites standard; ^{*}Leites com especificações funcionais

De acordo com a definição, “Fórmulas para Lactentes são os únicos géneros alimentícios transformados que satisfazem integralmente as necessidades nutritivas dos lactentes durante os primeiros meses de vida ... “ (5, 7). As Fórmulas para Lactentes, designadas comercialmente por Fórmulas ou Leites 1, podem no entanto ser satisfatoriamente utilizadas em lactentes dos 6 aos 12 meses desde que fortificadas com ferro (4, 156, 227). A legislação recomenda que os Leites 1 contenham um teor de ferro entre 0,3 – 1,3 mg/100kcal (5, 7). Muito embora exista uma variabilidade do teor em ferro dos Leites 1 existentes no mercado português (**Quadro 9**), todos eles contém valores de suplementação neste mineral acima do valor mínimo proposto, pelo que, tendo em conta este aspecto particular, todos poderão ser utilizados para além dos 6 meses de idade.

Como previamente referido, o teor (quantidade) e a composição (qualidade) da proteína, constituem aspectos importantes relativamente às possíveis consequências da alimentação infantil para a saúde e um assunto muito debatido nos últimos anos. No que respeita ao teor proteico, a legislação impõe para os Leites para Lactentes um intervalo de 1,8 – 3,0 g/100kcal (5, 7), limite mínimo ainda superior, mas próximo, do conteúdo proteico do LH (**Quadros 4 e 5**). Importa lembrar que a proteína bovina apresenta um perfil de AA claramente diferente da proteína humana, resultando em diferenças notórias entre o aminoácidoograma de lactentes alimentados com leites com predomínio de proteínas do soro (mais ricas em treonina, valina, leucina, isoleucina, metionina, ...) ou de caseína (mais rica em tirosina e fenilalanina) e lactentes alimentados com LM. Como oportunamente referido o LH é rico em α -lactalbumina [rica em triptofano (precursor da serotonina e da melatonina) e em cisteína (componente do glutatião e precursora da taurina)], fracção proteica esta quase inexistente no LV onde predomina a β -lactoglobulina (rica em tirosina e fenilalanina), esta última praticamente ausente

no LH (42, 44, 57, 96, 99, 100, 228). Uma maior redução do teor proteico da FI poderá induzir competição na passagem da barreira hemato-encefálica entre AA neutros (leucina, isoleucina, valina, tirosina, fenilalanina e metionina) e o triptofano e a cisteína, com conseqüente compromisso do desenvolvimento cognitivo e neuro-motor (conceito de AA limitante) (72). Como oportunamente referido, a indústria tem procurado corrigir esses desequilíbrios ajustando a composição dos leites naqueles aminoácidos bem como enriquecendo em alfa-lactalbumina (S-26 Gold I; NAN 1 e NIDINA EXPERT 1, estes dois últimos contendo Opti Pro®, uma mistura única de proteína rica em α -lactalbumina) (Quadro 5). Este enriquecimento, também como já referido, para além de estar associado à melhoria nutricional das FI, está também associado a uma melhoria do conforto intestinal e do bem-estar (94, 96-98, 101). O S-26 Gold I apresenta ainda, para além do aumento da quantidade e da qualidade da α -lactalbumina, uma redução do teor de β -lactoglobulina.

Alguns leites são apresentados como tendo especificações funcionais. A título de exemplo, a utilização da terminologia AO (Anti-Obstipação), AC (Anti-Cólica), SA (Saciedade) entre outros. Muito embora sejam frequentemente apresentados de uma forma que pode induzir a sua prescrição como se de uma Fórmula standard se tratasse (razão da sua inclusão neste grupo), o certo é que, em alguns, as modificações introduzidas visando a obtenção da funcionalidade desejada, não podem ser desprezadas (ex.: hidrólise parcial da proteína, baixo ou ausente teor de lactose entre outros). Pela sua importância, este assunto será oportunamente abordado (ponto VI - 4.6).

Em alguns Leites para Lactentes a lactose é o único HC presente (Quadro 6), estando prevista a possibilidade de alegação nutricional (5, 7); em outros o predomínio é de lactose (Nutribén NATAL), sendo os restantes constituídos por uma mistura de açúcares.

Alguns têm adição de prebióticos (Quadro 8), sendo passível a alegação nutricional (5, 7) ou ainda de probióticos (Quadro 8) (*L.confertis*, uma cultura de *Lactobacillus reuteri* - NIDINA EXPERT 1; *L. rhamnosus* e *B. lactis* - Novalac César 1; BL: *Bifidobacterium lactis* - NAN 1).

A adição de LC-PUFAs (DHA e ARA) (Quadro 8), também passível de ser considerada alegação nutricional (5, 7), ocorre na relação 1:1 na maioria dos Leites para Lactentes, sendo mais elevada no Aptamil 1, S-26 Gold I e Enfalac Premium 1, este último contendo uma mistura denominada de Lipil®. A presença do ácido palmítico em posição β - do glicerol é encontrada no Nutribén A.O. I. Para além dos nucleótidos adicionados a algumas FI (Quadro 8) e também passíveis de alegação nutricional (5, 7), alguns Leites 1 contém a adição de imunonutrientes aos quais é atribuída função protectora e antioxidante tais como o zinco, a vit A e o selénio (NAN 1; NIDINA EXPERT 1), a Vit E e o selénio (milkid I), o selénio e a taurina (S-26 Gold I) e ainda de AGE (milkid I). De referir que, muito embora estes nutrientes não preencham os requisitos para “Alegação nutricional e de saúde” relativamente à legislação que regulamenta a composição das FI (5, 7), algumas fórmulas incluem-nos na sua composição e são-lhes atribuídos efeitos “funcionais” (VI - 4.6). Nunca é demais lembrar que as vitaminas e minerais são considerados “Substâncias nutritivas” e a sua inclusão nas FI respeita os intervalos de segurança recomendados e previstos na lei (Quadro 7) (4, 5, 7).

Quadro 9 – Leites e Fórmulas[#] Infantis existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013 (total= 87): caracterização em função do teor de suplementação em ferro (mg/100kcal). Comparação com o leite humano e o leite de vaca. (Enumeração por ordem alfabética da casa comercial)

Tipo de leite	Média (mg/100Kcal)	>0,3 ≤1,3 (mg/100Kcal)	>1,3 <2 (mg/100Kcal)	≥2 (mg/100Kcal)
Leite Humano	0,15			
Leites para Lactentes	1,1	Nutribén NATAL, Nutribén A.O. 1, milkid 1, Aptamil 1, Blédina Nutrilon 1, Novalac 1, Novalac Premium 1, Novalac SA, Novalac AO, Novalac César 1, Enfalac Premium 1, Miltina Progress 1, NAN 1, NIDINA EXPERT 1, S-26 Gold I		
Leites de Transição	1,4	Novalac 2, Novalac Premium 2, Novalac SA, Novalac AO, Novalac César 2, Miltina Progress 2, NIDINA EXPERT 2	Nutribén A.O. 2, Nutribén CONTINUAÇÃO, Nutribén SIMBIOTIC, milkid 2, Aptamil 2, Blédina Nutrilon 2, Enfalac Premium 2, NAN 2 S-26 Gold II	
Leites 3, “+Crescidos” e “de Crescimento”	1,7	Miltina Progress 3	Nutribén CRESCIMENTO, milkid 3, Aptamil 3, Aptamil Junior 4, Novalac Premium 3, Enfalac Premium 3, NAN 3, NAN + Crescidos, NIDINA EXPERT + Crescidos, S-26 Gold III	Aptamil Junior 5, Novalac 3
Outros leites	1,9		Aptamil Júnior 1-3 anos; Nestlé + crescidos 1-3 anos	
Fórmula com proteína de soja [#]	1,2			
Leite de Vaca (gordo inteiro)	0,16			

(*) Leites para Lactente: 0,3 – 1,3 mg/100kcal; (**) Leites de Transição: 0,6 – 2,0 mg/100kcal (4, 5, 7)

2. Leites ou Fórmulas de Transição ou Leites 2 (Fórmulas standard)

(*Nutribén A.O. 2**; *Nutribén CONTINUAÇÃO#*; *Nutribén SIMBIOTIC**; *milkid 2#*; *Aptamil 2#*; *Blédina Nutrilon 2#*; *Novalac 2#*; *Novalac Premium 2#*; *Novalac SA**; *Novalac AO**; *Novalac César 2**; *Enfalac Premium 2#*; *Miltina Progress 2#*; *NAN 2#*; *NIDINA EXPERT 2#*; *S-26 Gold II#*) (Quadro 3)

Leites standard; **Leites com especificações funcionais*

Os Leites de Transição, comercialmente designados por “Leites 2”, de acordo com as recomendações e conforme consta da legislação, não deverão ser utilizados como substitutos do LH durante os primeiros 6 meses de vida (4, 5, 7). A recomendação da sua utilização será pois para lactentes após os 6 meses de vida e crianças entre os 12 – 36 meses, como parte de uma dieta diversificada (4, 5, 7, 227, 228). As recomendações bem como a regulamentação que suportam a sua composição em macro- e micronutrientes são exaustivas, bem como no que respeita à possibilidade de adição de substâncias opcionais ou às “Alegações nutricionais e de saúde” (4, 5, 7). Diferem do LV essencialmente no conteúdo proteico e de HC, no conteúdo em vitaminas e minerais, mas particularmente no teor de ferro e sódio (Quadros 2, 4, 7 e 9) (34, 156, 229, 230). Tendo por base as recomendações dos comités de peritos, a legislação impõe uma composição nutricional para as FI de Transição praticamente sobreponível à das FI para Lactentes (5, 7). Assim, contrariamente ao que se verificava há 1 década atrás, as FI de Transição existentes no mercado apresentam actualmente uma densidade energética e proteica praticamente sobreponível à das Fórmulas para Lactentes (Quadros 2 e 4), mas um teor mais elevado de cálcio, fósforo e ferro (Quadros 7 e 9). Estas particularidades, acrescidas ao seu enriquecimento em AGE, justificam a sua utilização até pelo menos ao final do 1º ano de vida.

Neste contexto nunca é demais realçar a inadequação da utilização do LV inteiro como fonte láctea principal nesta idade. Relativamente a este aspecto, torna-se importante clarificar algumas questões. De acordo com a posição adoptada pelo Comité de Nutrição da Academia Americana de Pediatria (AAP) há cerca de 20 anos, o LV inteiro não devia constar da alimentação de um lactente (até aos 12 meses de vida) (230). Alguns anos mais tarde, o Comité de Nutrição da ESPGHAN adoptou uma posição totalmente concordante (53, 163), muito embora recentemente, e particularmente tendo em consideração as recomendações relativas à introdução de alimentos complementares, tenha sugerido que as recomendações relativas à idade de introdução do LV tivessem em consideração a cultura e o padrão alimentar das populações (4, 62, 231). Tendo sempre presente a necessidade de salvaguardar a importância do consumo de alimentos enriquecidos em ferro, bem como alertando para o volume de leite ingerido (231), poderá ser actualmente aceitável a introdução de pequenos volumes de LV enquanto se processa a diversificação alimentar, nunca devendo ser esta a fonte láctea preferencial antes dos 12 meses (62, 231). Suportado por uma revisão bibliográfica

exaustiva e não pretendendo assumir uma posição oficial, Agostoni C é mais preciso dizendo que, tendo em conta que o leite é a maior fonte alimentar de proteína de alta qualidade bem como de cálcio e, muito embora admitindo a possibilidade de um compromisso do status do ferro consequente à introdução de leite de vaca entre os 9-12 meses de vida, não está demonstrada qualquer associação a efeitos deletérios se o consumo total de lácteos não exceder os 500 ml diários e for adequadamente complementado por alimentos enriquecidos em ferro e outros nutrientes importantes (231). Mais, acrescenta não haver suporte científico para associar este consumo a um maior risco de ocorrência de diabetes tipo 1 ou de doenças crónicas degenerativas no adulto, referindo a idade dos 24-36 meses para a introdução de lácteos com baixo teor em gordura (231). Muito embora a robustez da revisão bibliográfica que suporta esta opinião, o certo é que alguns autores sugerem que o consumo de LV inteiro durante o 1º ano de vida, para além do risco de ferropénia e anemia resultantes do baixo teor de ferro poderem condicionar um efeito deletério, nunca totalmente reversível, no desenvolvimento cognitivo e na imunidade (148, 150, 153), apresenta ainda consequências negativas no crescimento somático, particularmente ao induzir uma aceleração do peso e um maior risco de obesidade na infância (73, 88, 232). É sempre importante referir que lactentes alimentados com LV, quando comparados com lactentes alimentados com Leite para Lactentes ou de Transição, efectuam um suprimento proteico 2 a 3 vezes superior ao valor definido como nível de segurança da ingestão proteica para esta idade (Quadro 4), um suprimento em ferro 10 vezes menor (Quadro 7), um suprimento em sódio 2 vezes superior (Quadro 7) e denotam uma desadequação do perfil de AA e AG, devendo no entanto estas considerações serem tidas em conta apenas se houver uma total substituição da FI pelo LV (65, 229, 231).

O conteúdo proteico dos Leites de Transição ou 2 existentes no mercado português varia entre 1,9 – 2,6 g/100 kcal (Quadros 2, 4 e 5) apresentando algumas fórmulas um enriquecimento em α -lactalbumina (*S-26 Gold II*; *NAN 2 e NIDINA EXPERT 2* estes últimos contendo *Opti Pro®*, uma mistura única de proteína rica em α -lactalbumina), que em outras é também acompanhado de uma redução do teor de β -lactoglobulina (*S-26 Gold II*) (Quadro 5). Algumas fórmulas apresentam uma relação caseína: seroproteína de 50:50 (*milkid 2*, *Miltina Progress 2*; *Aptamil 2*), outras são ricas em caseína (*Novalac SA*, *Novalac 2*, *Novalac Premium 2*, *Enfalac Premium 2* em que a caseína constitui 80% das proteínas) e outros ainda pobres nesta fracção proteica (*Novalac AO*, *Novalac César 2*).

Alguns contêm apenas lactose na sua composição (Quadro 6), enquanto a maioria inclui uma mistura de açúcares.

No que respeita ao enriquecimento em ferro, a legislação impõe um conteúdo neste mineral entre 0,6 – 2,0 mg/100kcal para as Fórmulas de Transição (5, 7), podendo ser observado no Quadro 9 o enriquecimento neste mineral das FI existentes no mercado português.

Alguns apresentam suplementação em prebióticos (Quadro 8), outros a adição de probióticos (Quadro 8) (*BI - Bifido-*

bacterium longum e *Streptococcus thermophilus*: **Nutribén SIMBIOTIC**; mistura de 2 estirpes de probióticos: *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterias lactis*: **Novalac César 2**; uma cultura probiótica activa BL: mistura de cultura de *Bifidobacterias* e *Streptococcus thermophilus*: **NAN 2**; *L.comfortis* - uma cultura de *Lactobacillus reuteri*: **NIDINA EXPERT 2**). Muito embora a adição de LC-PUFAs (DHA e ARA) a partir do 6º mês de vida não esteja associada a evidência científica de vantagens para a saúde, particularmente no que respeita ao desenvolvimento cognitivo e visual (4), está legalmente prevista a sua inclusão e alguns Leites 2 integram-nos na sua composição (Quadro 8) bem como AGE omega 3 e 6, precursores dos LC-PUFAs (Quadro 8). O **Novalac SA** inclui na sua composição triglicerídeos de cadeia longa, enquanto o **Nutribén A.O.2** apresenta o ácido palmítico na posição β- do glicerol, visando a optimização do aproveitamento das gorduras e do cálcio. Pretendendo vantagens na imunomodulação tendo por base o papel anti-oxidante destas vitaminas ou minerais, alguns referem apenas a sua presença (*milkid 2*) outros utilizam o conceito de suplementação (em selénio: **Nutribén A.O.2**, **Nutribén CONTINUAÇÃO**, **Nutribén SIMBIOTIC**, **NAN 2**, **Miltina Progress 2**, **NIDINA EXPERT 2**; em vit A: **NAN 2** e **NIDINA EXPERT 2** ou em zinco e vit. A: **NAN 2**, **NIDINA EXPERT 2**).

Os nucleótidos, considerados “Substâncias nutritivas” e sendo a sua inclusão facultativa (5, 7), constam da composição de algumas FI de Transição (Quadro 8) e permitem alegação nutricional (5, 7), tal como a taurina (**Nutribén A.O.2**, **Nutribén CONTINUAÇÃO**, **Nutribén SIMBIOTIC**, *milkid 2*, **Aptamil 2**, **Blédina Nutrilon 2**, **Novalac SA**, **Novalac AO2**, **Enfalac Premium 2**, **Miltina Progress 2**, **S-26 Gold II**) enquanto a L-carnitina, pertencente ao grupo dos “Aminoácidos e outros compostos nitrogenados” (L-carnitina e colina: **Nutribén A.O.2**, **Nutribén CONTINUAÇÃO**, **Nutribén SIMBIOTIC**, *milkid 2*, **Blédina Nutrilon 2**, **Novalac SA**, **Novalac AO**) e a colina e o inositol, pertencentes ao grupo de “Outras substâncias nutritivas” constam do grupo de nutrientes opcionais (colina: **Aptamil 2**, **Novalac 2**, **Novalac Premium 2**, **Novalac César 2**, **Enfalac Premium 2**, **S-26 Gold II**; inositol: *milkid 2*, **Aptamil 2**, **Blédina Nutrilon 2**, **Novalac SA**, **Novalac AO**, **Enfalac Premium 2**, **S-26 Gold II**) (5, 7).

A terminologia associada a propriedades funcionais de alguns Leites de Transição é, tal como referido relativamente aos Leites 1, descrita em capítulo próprio (VI - 4.5). De registar apenas, como conceito “de novo”, o enriquecimento de uma fórmula com simbióticos (**Nutribén SIMBIOTIC: GOS + Bifidobacterium Longum e Streptococcus Termophilus**), que entretanto será descontinuada a partir de 2013.

Como previamente referido, este documento tem como objectivo central os leites ou FI apresentados à classe médica, no âmbito da nutrição infantil. No entanto, pela pertinência do tema e, correndo o risco de omitir algum pela grande oferta e oscilação de mercado nesta área, importa referir que existem outros Leites 2 não referenciados anteriormente, ou porque pertencem a casas comerciais fora do circuito médico em Portugal (*Leite de Transição 2 Essencial Continente*) ou porque, para além deste aspecto, são vendidos ocasionalmente em

uma superfície comercial específica, associados ao conceito de “Leite Biológico” (*Babybio 2 Optima*; *Leite de continuação 2 Eco. Bio da Holle*). O *Leite de Transição 2 Essencial Continente*, recomendado pelo fornecedor para ser usado a partir dos 6 meses, tem uma densidade nutricional, um teor proteico e um enriquecimento em ferro sobreponíveis aos Leites 2 (64 kcal / 100ml, 2,3 g/ 100kcal e 1,7 mg/100kcal respectivamente) (Quadros 4 e 7), tem um predomínio de lactose (acrescida de maltodextrina), adição de AGE e vitaminas lipossolúveis e do complexo B e inclusão de gordura vegetal (óleos de palma, coza e soja), enquanto o *Babybio 2 Optima* tem 2,2gr/100kcal de proteína de LV (com um predomínio de caseína numa relação 60/40), sendo a terminologia “bio” baseada no facto de “ser feito com leite de origem francesa, de vacas alimentadas com ervas das forragens biológicas de acordo com a regulamentação da cultura biológica, sendo interdito o uso de antibióticos bem como de modificação genética, e respeitando a rotação natural das culturas”. Tem lactose e maltodextrina e é enriquecido em ferro (1,2 mg/100 kcal), AGE, bífidos, selénio, zinco e vit A. O *Leite de continuação 2 Eco. Bio da Holle*, a utilizar segundo o fabricante a partir do 6º mês, tem “ > 99% de ingredientes biológicos” e um teor proteico de 2,3 g/100kcal, sendo também enriquecido em ferro (1,2 mg/100kcal) e AGE. Finalmente, e muito embora as recomendações relativamente à segurança de fonte proteica aconselhem apenas o uso de PLV ou de soja (4, 5, 7), é vendido em superfícies comerciais em Portugal “*Leite em pó de cabra Bio*” com indicação para ser utilizado “desde os 6 meses até aos 3 anos de idade”.

3. Leites de Crescimento

Após o ano de idade e na fase de introdução na dieta familiar, o leite continua a ter uma posição de destaque como componente de uma dieta equilibrada e variada. A proteína de alto valor biológico, o cálcio e a vitamina D são essenciais para o crescimento e para a formação de massa óssea (MO). No que respeita ao cálcio, o leite animal e particularmente o leite dos ruminantes é uma das fontes da dieta mais rica, contendo o LV cerca de 109 - 176 mg cálcio /100kcal (232). Para além do elevado teor, o cálcio do LV apresenta uma elevada taxa de absorção (30 - 35%) quando comparado com o cálcio proveniente de outros alimentos (169). No que respeita à vitamina D, em países em que o LV é suplementado, este torna-se um importante contributo para a adequada ingestão alimentar desta vitamina, melhorando a biodisponibilidade do cálcio e, conseqüentemente, optimizando a formação de MO (169).

Importa no entanto referir que as características do desenvolvimento motor desta idade (maior actividade física) e a desaceleração fisiológica da velocidade de crescimento, conduzem a um reajuste da distribuição das necessidades energéticas pelos diferentes macronutrientes, devendo, no entanto, o aporte na dependência da gordura, corresponder sempre a 30-35% do VET. Por outro lado, a desejável diversidade da dieta deve conduzir a uma redução franca do volume de leite ingerido diariamente. Efectivamente, depois dos 12 meses, o leite e seus derivados devem ocupar apenas cerca de 1/3 da oferta alimentar diária da criança, o que em termos práticos

se pode definir como 300 – 500 ml/dia (230, 231). Um elevado consumo de leite nesta idade, tal como referido para o 2º semestre de vida, não apresenta quaisquer vantagens na formação de MO, compromete directamente a absorção de outros micronutrientes, está fortemente associado a um maior risco futuro de obesidade (por um efeito de programação a longo prazo da inactivação do controle hipofisário em resposta a níveis sustentadamente elevados de IgF1) (233) bem como, por um efeito anorexigénio selectivo, poderá conduzir a uma dieta desequilibrada e com risco de carências nutricionais marginais (particularmente em ferro e zinco).

A ausência de legislação e de recomendações no que respeita aos leites para este grupo etário (“criança de pouca idade”, de 1-3 anos) (5) dificulta grandemente a avaliação e classificação da oferta existente no mercado (ver **Capítulo IV**). Pelas suas características poderão ser considerados “Géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial”, cuja regulamentação europeia foi recentemente reformulada (6, 8), muito embora a sua aplicabilidade a este escalão etário e a este tipo de alimento careça de clareza (6, 8). Os autores decidiram assim subdividi-los em “Leites 3, +crescidos e de Crescimento” e “Outros Leites”.

3.1. Leites 3, “+ crescidos” e “de Crescimento”

(*Nutribén CRESCIMENTO; milkid 3; Aptamil 3; Aptamil Junior 4[#]; Aptamil Junior 5^{*}; Novalac 3; Novalac Premium 3; Enfalac Premium 3; Miltina Progress 3; NAN 3; NAN +Crescidos; NIDINA EXPERT +Crescidos; S-26 Gold III*)

[#] indicado pelo fabricante para ser utilizado a partir dos 12 meses

^{*} indicado pelo fabricante para ser utilizado a partir dos 24 meses

São incluídos neste grupo todos os leites com apresentação em pó (que implique reconstituição com água), vendidos em farmácia, parafarmácia ou em superfícies comerciais de acordo com a política de cada casa comercial, tal como o verificado para os Leites 1 e 2. De referir a grande disparidade de informação quando se recorre à rotulagem, à informação fornecida em brochuras à classe médica e ainda à que se encontra disponível no *site* da casa comercial / produto. Esta disparidade, por vezes chegando à incongruência de informações, dificulta enormemente a caracterização dos leites deste grupo, o que leva os autores, por uma questão de salvaguarda pessoal, a considerarem imprescindível chamar claramente a atenção para este aspecto, bem como a descartarem qualquer responsabilidade sobre informações incompletas ou omissas.

É um grupo de leites com uma implementação e oferta crescentes no mercado mundial, particularmente europeu e, estariam recomendados a partir dos 12 meses de idade. São leites com menor teor proteico que o LV, são suplementados em vitaminas, minerais (incluindo ferro), AGE e contêm nutrientes opcionais e funcionais (pre- e probióticos, nucleótidos, LC-PUFAs) o que à partida os torna mais adequados que o LV em natureza (**Quadro 10**). No entanto, os seus benefícios não estão ainda claramente demonstrados, particularmente no que respeita às suas vantagens após o 1º ano de vida, constituindo pois tema de debate (231, 234, 235).

Tendo em conta as indicações do fabricante, a maioria recomenda a sua utilização “a partir dos 12 meses”, o *Aptamil 3* tem indicação do fabricante que pode ser utilizado a partir dos 9 meses, o *Miltina Progress 3* a partir dos 8 – 12 meses na informação médica mas após os 12 meses na rotulagem e o *NAN 3* após os 10 meses. De referir ainda que o *Nutribén CRESCIMENTO*, *Novalac 3*, *Enfalac 3 Premium*, *Miltina Progress 3*, *S-26 Gold III* têm adição de aromatizante (vanilina/ baunilha).

O valor energético total bem como a composição em macronutrientes e a adição de ingredientes opcionais podem ser observados no **Quadro 10**.

Muito embora inferior ao do LV, importa chamar a atenção para o elevado teor proteico de algumas apresentações (**Quadro 10**), sendo de referir que o *NAN 3* e o *NIDINA EXPERT +Crescidos* apresentam a particularidade de, e à semelhança do encontrado nos homónimos 1 e 2, conterem uma mistura proteica optimizada rica em α -lactalbumina (*Opti Pro®*).

Excepto o *S-26 Gold III* que apenas contém lactose, o *Enfalac Premium 3* contém para além da lactose a adição de sacarose, o *Aptamil 3*, *Miltina Progress 3*, *NAN 3* contêm uma mistura de açúcares e amido e os restantes integram uma mistura de açúcares.

No que diz respeito ao ferro, os valores de suplementação oscilam entre um máximo de 2- 2,4mg/ 100kcal (*Novalac 3* e *Aptamil Junior 5* respectivamente), valores intermédios entre 1,7 – 1,8mg/100kcal (*Novalac Premium 3*, *Enfalac Premium 3*, *S-26 Gold III*, *Aptamil Junior 4*) e valores mínimos de 1,2 mg/100kcal (*Miltina Progress 3*) apresentando os restantes valores de 1,5 – 1,6 mg /100 kcal.

Alguns têm adição de nucleótidos, de fibras naturais e de AGE (ómega 3 e 6) (**Quadro 10**). Muito embora a já referida ausência de evidência relativamente ao efeito para a saúde dos LC-PUFAs para além do 1º semestre de vida (4), alguns incluem-nos na sua composição (DHA: *Novalac Premium 3*, *Enfalac Premium 3*; DHA e ARA: *milkid 3*, *Aptamil 3*, *Aptamil 4*, *NAN 3*, *NAN +Crescidos*, *S-26 Gold III*) (**Quadro 10**) sendo atribuída à associação DHA/ARA na relação de 1:1, ácidos gordos insaturados e ácidos gordos essenciais (ómega 3) que ocorre no *NAN +Crescidos* um efeito funcional protector cardiovascular associado a uma optimização da visão e do desenvolvimento cerebral (*Lipid Smart®*). Alguns têm ainda a adição de prebióticos (**Quadro 10**) ou probióticos (*L. comfortis®* uma cultura de *Lactobacillus reuteri*: *NIDINA EXPERT +Crescidos*), ou misturas de culturas activas de *Bifidobacterium Longum (BL)* e *Streptococcus Thermophilus*, este último responsável por um certo grau de acidificação da fórmula (*NAN 3*), culturas essas a cuja mistura particular, no caso do *NAN +Crescidos*, é atribuído um alegado efeito funcional (*DENTA PRO®* - culturas de bifidobacterias e *Lactobacillus* com eficácia protectora de cáries) (**Quadro 10**).

Todos referem a suplementação em vitaminas e minerais, enquanto o *NAN +Crescidos* inclui *B-Complete*, definido como um conjunto de vitaminas do complexo B (B1, B2, B6, B12, biotina, PP e ácido fólico) que visa optimizar a utilização de energia.

Tal como referido para os Leites 2, também nesta gama de produto existem outras marcas no mercado que apresentam formulação em pó mas não constituem matéria de apresentação à classe médica, sendo praticamente impossível a enumeração de todas, pelas oscilações de oferta ou pela divulgação em espaços comerciais específicos (*Croissance Bio da Babybio; Leite de Continuação 3 Eco.Bio da Holle*). Pela acessibilidade e preço importa no entanto referir o *Leite de Transição 3 Essencial Continente* (em pó), recomendado pelo fabricante para ser utilizado a partir dos 10 meses, que, tal como o seu congénere *Leite de Transição 2 Essencial Continente* apresenta uma densidade energética, um teor proteico e um enriquecimento em ferro sobreponíveis às Fórmulas 2 (66 kcal/100ml, 2,6g/100kcal e 1,8 mg/100kcal respectivamente), com um predomínio de lactose (acrescida de dextrinomaltose), adição de AGE, probiótico (*Bifidobacterium lactis*) e vitaminas, sendo feita referência à presença de soja.

3.2. Outros Leites

(*Aptamil Júnior 1-3 anos; Nestlé +Crescidos 1-3 anos*)

Integram este grupo todos os leites com apresentação líquida,

prontos a serem utilizados, vulgarmente associados aos conceitos de “crescimento” ou “júnior”. São apenas vendidos em superfícies comerciais e todos são apresentados em *Tetrapack®* de 1L (*Aptamil Júnior 1-3 anos, Nestlé +Crescidos 1-3 anos*) ou ainda, no caso do *Aptamil Júnior 1-3 anos*, em garrafa de 200ml.

Não é encontrada qualquer referência à data de produção, constando apenas da rotulagem o prazo de validade para consumo do produto.

São recomendados pelo fabricante para serem utilizados entre os 1-3 anos. A densidade energética e a composição nutricional em macronutrientes e substâncias opcionais podem ser observadas no **Quadro 10**, não se registando diferenças muito significativas relativamente às fórmulas em pó.

No que respeita aos açúcares, de referir que todos contêm uma associação de maltodextrina e lactose, o *Nestlé +Crescidos 1 a 3 anos* têm adição de sacarose e de vanilina/baunilha, estando este aromatizante presente também no *Aptamil Júnior*.

São enriquecidos em ferro (1,8 mg/ 100 kcal) e o *Nestlé +Crescidos 1-3 anos* é também enriquecido em AG ómega 3 (ácido linoleico) e ómega 6 (α -linolénico).

Quadro 10: Leites de Crescimento: Leites 3, “+ Crescidos”, “de Crescimento” e “Outros leites” existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013: densidade energética (kcal /100ml), composição em macronutrientes (g/100kcal) e adição de ingredientes opcionais. Comparação com as características do leite de vaca (gordo e meio gordo) e com as Fórmulas Infantis para Lactentes e de Transição *standard* (macronutrientes) (média; min-máx). (Enumeração por ordem alfabética da casa comercial)

	VET	Proteínas	HC	Gorduras	LC PUFAs	Prebióticos	Probióticos	Nucleótidos
Leite Humano	66	2,1	11,4	5,6				
“Leites 3”, “+ Crescidos” e “de Crescimento”								
Nutribén CRESCIMENTO	74	3,7	13,8	3,3				
milkid 3	68	2,8	12,1	4,4		GOS		
Aptamil 3	68	2,1	12,7	4,4		FOS/GOS		
Aptamil Junior 4	67	2,2	12,7	4,2		FOS/GOS		
Aptamil Junior 5	50	2,2	13,2	3,8		FOS/GOS		
Novalac 3	60	3,3	12,6	4,1				
Novalac Premium 3	59,8	3,3	12,9	4,2		GOS		
Enfalac Premium 3	66	3,0	12,7	4,1				
Miltina Progress 3	69	2,2	13,0	4,4		GOS		
NAN 3	67	2,3	12,6	4,5				
NAN + Crescidos	67	2,3	12,7	4,5				
NIDINA EXPERT + Crescidos	67	2,2	12,5	4,5				
S-26 Gold III	66	2,7	11,2	5,0				
“Outros leites”								
Aptamil Junior 1-3 anos	67	2,2	12,7	4,2		FOS/GOS		
Nestlé + crescidos 1-3 anos	71	2,7	12,5	4,5				
Leites para Lactentes								
Leites para Lactentes	66,4 (64/70)	2,05 (1,8/2,3)	11,00 (9,6/11,6)	5,3 (5,0/5,7)				
Leites de Transição								
Leites de Transição	66,6 (63/69)	2,3 (1,9/2,6)	12,1 (10,7/13,9)	4,7 (4,1/5,4)				
Leite de vaca gordo								
Leite de vaca gordo	62	4,8	7,6	5,6				
Leite de vaca meio gordo								
Leite de vaca meio gordo	47	7,0	10,4	3,4				

Não constituindo tema de apresentação à classe médica mas tendo em conta a sua frequente utilização, importa referir a existência no mercado de outros leites 3 sob a forma líquida e destinados a este grupo etário, nomeadamente *Mimosa Bem Especial Crescimento 1-3 anos* (*Tetrapack®* de 1L) e *Eveil Leite de Crescimento* (biberão de 250 ml). Apresentam um valor proteico mais elevado (*Eveil* 2,4g/100kcal e *Mimosa* 4,0g/100kcal) sendo o *Mimosa Bem Especial Crescimento 1-3 anos* enriquecido em ferro (1,9mg/ 100 kcal). Finalmente, não pode deixar de ser referida a existência de leite de cabra *President®* e de bebidas de soja (*Alpro Soya 1-3 anos*), de aveia (*Oatly Aveia; Yosoy*), de amêndoa (*Almond Dream*) e de arroz (*Rice Dream; Joya Rice Bio*) à venda nas grandes superfícies comerciais. São todas isentas de lactose e de proteína de LV, não especificam a presença de ferro (excepto o *Alpro Soya 1-3 anos*), referem um enriquecimento em cálcio (excepto o *Yosoy*), apresentam todas um valor energético cerca de metade das FI para Lactente e de Transição (34-50 kcal/ 100ml excepto a *Alpro Soya 1-3 anos* que tem 62 kcal/ 100ml) e as de aveia têm baixo teor de gordura. No que respeita à proteína, as bebidas de arroz apresentam muito baixo teor proteico (*Rice Dream: 0,2g/100 kcal; Joya Rice Bio: 0,8g/100kcal*). Acerca deste assunto nunca é demais recordar as considerações previamente tecidas neste documento relativamente à utilização de fontes proteicas alternativas ou substitutas da PLV e, tendo em conta um recente parecer da ESPGHAN, reforçar que, “muito embora os sumos industriais de soja, arroz, amêndoa, coco ou aveia sejam impropriamente denominados de “leites”, eles são totalmente incapazes de suprir as necessidades nutricionais dos lactentes, pelo que não devem ser utilizados (63).

4. Leites Especiais

Estão incluídos neste grupo todos os Leites ou Fórmulas que, pelas suas características, sejam recomendados para situações particulares. Não podem pois ser consideradas Fórmulas *standard*.

4.1. Leites com hidrólise da proteína

A prevalência da doença alérgica em geral tem aumentado consideravelmente ao longo das últimas décadas e, particularmente a partir da década de 70, tem sido crescente o interesse relativamente ao possível efeito protector do leite materno na redução do risco de dermatite atópica/eczema, de asma e de alergia à proteína do LV entre outras (235 – 238). Alguns estudos demonstram um efeito protector do aleitamento materno na directa relação da sua exclusividade ou do tempo de duração (239 – 241), bem como uma redução na expressão do risco de alergia em crianças com história familiar de atopia (237, 238), muito embora outros não encontrem qualquer relação ou até registem uma relação de risco acrescido (242 – 244). Uma revisão recente da literatura demonstra que o aleitamento materno exclusivo, pelo menos durante 3 meses, está fortemente associado a uma redução do risco de dermatite atópica durante a infância, sendo no entanto essa evidência fraca no que respeita à redução do risco de asma, rinite alérgica e aler-

gia alimentar ao longo da vida (238, 245 - 248). Uma revisão sistemática constata que a maioria das meta-análises publicadas antes de 2007 demonstram um efeito protector do LM, quer relativamente à doença quer ao risco alérgico, enquanto as mais recentes não suportam tal evidência (247). Para além desta aparente contradição estar necessariamente relacionada com questões de metodologia (247) é inquestionável a importância do aleitamento materno, sendo unanimemente reconhecida a necessidade de mais estudos epidemiológicos bem como de investigação laboratorial, nomeadamente visando explorar a interacção entre genes-específicos promotores de alergia e a alimentação do lactente. Importa também avaliar o papel de outros nutrientes (por exemplo nutrientes específicos tais como os pré- e os probióticos, os LC-PUFAs e ainda alguns antioxidantes tais como o ácido fólico e a vitamina D entre outros) bem como da exposição ambiental, na modulação da expressão do risco alérgico (247 - 249).

A proteína do LV é o alergénio alimentar mais frequente em idade pediátrica, num período da vida de grande imaturidade do sistema imunológico e de elevada susceptibilidade à sensibilização por antigénios ambientais. A prevalência de APLV na infância é de 2-5% decrescendo para 0,1-0,5% na idade adulta (250, 251). A melhor prevenção é o aleitamento materno, muito embora o aleitamento materno exclusivo não elimine completamente o risco, uma vez que resíduos da proteína bovina podem ser transferidos para o leite na dependência da dieta materna. Também neste âmbito em particular, e muito embora seja uma questão reconhecidamente controversa, sob o ponto de vista prático é consensual que mesmo que o LM não apresente um efeito protector total, ele deve ser promovido em exclusivo até cerca do 6º mês, atendendo aos seus inquestionáveis benefícios nutricionais, imunológicos e cognitivos/ psicológicos (22-26, 62, 162, 247).

Há cerca de 50 anos a indústria iniciou o tratamento da proteína do LV visando, através da sua hidrólise mais ou menos extensa, permitir a alimentação dos RN com intolerância ou com alergia à proteína do LV (APLV) e que se encontrem impossibilitados de efectuar uma alimentação exclusiva com LM. A hidrólise da proteína tem como objectivo a redução da sua alergenicidade. Num primeiro passo, o tratamento térmico desdobra os epítopes conformacionais e, seguidamente, a hidrólise enzimática selectiva quebra os epítopes sequenciais. Um ultrafiltrado faz a diferença relativamente ao grau de hidrólise. As fórmulas hidrolisadas são diferenciadas pela fonte proteica sujeita à hidrólise (caseína ou lactoproteína do soro) e pelo grau de hidrólise (extensamente ou parcialmente hidrolisadas). Muito embora a ESPGHAN assuma sérias dificuldades relativamente à definição do conceito “parcialmente hidrolisado” (4), a AAP define FI parcialmente hidrolisada (FIpH) aquela que contém maioritariamente oligopeptídeos com peso molecular <5 000 Da e FI extensamente hidrolisada quando maioritariamente são inferiores a 1 5000Da (252). Importa referir que a FIEH não apresenta uma hidrólise total. No que reporta à fracção proteica, a β-lactoglobulina é a proteína predominante da fracção do soro no LV, e, como oportunamente referido, está ausente do LH, sendo uma das proteínas com maior poder alergizante. É interessante referir que nos EUA a fracção proteica de todas as FI extensamente hidrolisadas é a caseína (251).

Se a utilização de FIEH (classificadas como hipoalergénicas) deverá ser limitada a recém-nascidos ou lactentes com indicações clínicas muito claras, nomeadamente comprovada alergia à proteína do leite de vaca (4, 252, 253), como oportunamente se referirá (ver **Capítulo VI, 4.1.2.**), as recomendações para a utilização das FIpH são notoriamente mais controversas e menos consensuais. Sendo claro que não devem ser usadas para tratar a APLV, a literatura é extensa no que refere a meta-análises acerca do uso de FIpH na prevenção da alergia, continuando no entanto a não ser consensual nem o seu interesse nem a eficácia de uma ou outra hidrólise em particular (253 – 259). Importa no entanto referir que nem todos os hidrolisados das FIpH são iguais, estando a sua segurança e eficácia dependentes da fonte proteica, do método e do grau de hidrólise, entre outros. Duas meta-análises recentemente publicadas demonstram que, em lactentes que não são exclusivamente alimentados com LM e que apresentam risco de atopia (história familiar positiva para 1 progenitor ou irmão), a utilização de uma FIpH de lactoproteína do soro reduz o risco da expressão alérgica em geral e particularmente de dermatite atópica/eczema, sendo consideravelmente mais eficaz quando comparada com uma FI *standard*, mas sem grande diferença na expressão de sintomas gastrointestinais ou de sibilância/asma e rinite (254, 259). Mais, o seu efeito preventivo foi praticamente comparável ao registado com uma FIEH de caseína e francamente superior ao de uma FIEH de lactoproteína do soro (256), apresentando notórias vantagens de custo-benefício quer numa perspectiva de saúde pública quer social /familiar (254 - 256). Também em outros estudos se encontrou uma redução da incidência de dermatite atópica em lactentes alimentados com FIpH quando comparada com FI *standard*, independentemente do desenho do estudo, da população, do tempo de seguimento e ainda do local da sua realização (258 - 260). No entanto, e muito embora estes resultados concordantes entre si, um estudo recentemente publicado demonstra que a utilização de uma FIpH de lactoproteína do soro comparativamente a uma FI *standard* não está associada à redução da expressão de qualquer doença alérgica aos 0-1, aos 0-2 anos, aos 2 e aos 6-7 anos (257), concluindo os AA acerca da inexistência de evidência de que a prescrição de uma FIpH após a cessação do LM esteja associada a uma redução da expressão de alergia, nomeadamente eczema, asma ou rinite, em crianças de risco atópico (história familiar positiva). Importa referir este estudo pela controvérsia consequente à sua recente publicação, muito embora seja também importante referir que artigos de opinião posteriores levantaram algumas questões metodológicas e recomendam prudência na interpretação dos resultados (261, 262).

De uma forma prática poderá dizer-se que, com base na evidência actual, é recomendável que lactentes com risco familiar documentado de alergia (i.e. progenitor ou irmãos com doença alérgica) e que não possam efectuar LM em exclusivo, deverão receber uma FI com reduzida alergenicidade, ou seja, parcialmente hidrolisada de lactoproteína de soro, pelo menos até aos 6 meses de idade, visando a prevenção de reacções alérgicas, nomeadamente dermatite atópica (4, 62, 252).

A classificação dos leites parcial e totalmente hidrolisados bem como da fracção proteica sujeita a hidrólise pode ser observada no **Quadro 11**.

4.1.1. Leites parcialmente hidrolisados (FIpH)

(*Nutribén A.C.; Nutribén NATAL H.A.; milkid HA; Aptamil HA 1; Aptamil HA 2; Aptamil Confort 1; Aptamil Confort 2; Blédina Nutrilon HA Digest 1; Blédina Nutrilon HA Digest 2; Novalac HA Confort; Enfalac H.A. Digest; Miltina HA; Miltina Digest; NAN H.A. 1; NAN H.A. 2; NIDINA EXPERT H.A./A.R.; NIDINA EXPERT H.A.; S-26 HA*)

Muito embora o termo “parcial” seja frequentemente utilizado para definir um menor grau de hidrólise proteica, a dificuldade no consenso relativamente à extensão do grau de hidrólise que suporte o conceito de “parcialmente hidrolisado” leva a que este termo e, conseqüentemente este conceito, não sejam totalmente suportados pelo grupo de peritos da ESPGHAN (4). Pelo facto de estas fórmulas induzirem alergia em crianças susceptíveis, uma vez que contém proteínas sujeitas apenas a uma hidrólise parcial (enzimática e térmica), resultando numa degradação dos péptidos até um peso molecular de 5 000 Da, não devem ser denominadas de “hipoalergénicas” (HA). Efectivamente, uma fórmula para ser classificada de “hipoalergénica” deverá ser alvo de testes duplamente cegos, com controlo (placebo), em lactentes / crianças com comprovada hipersensibilidade à proteína do leite de vaca, devendo os testes efectuados, com um mínimo de 95% de confiança, assegurar que pelo menos 90% dos lactentes com alergia documentada não apresentam sintomas (253).

Quadro 11: Leites infantis existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013: classificação em função do grau de hidrólise (parcial ou extensa) e da fracção proteica sujeita a hidrólise (caseína ou lactoproteína do soro) (Enumeração por ordem alfabética da casa comercial)

Caseína	Lactoproteínas do soro
Nutribén HIDROLISADO*	Nutribén NATAL H.A.
Nutramigen 1*	Nutribén A.C.
Nutramigen 2*	milkid HA
Pregestimil#	Aptamil Confort 1
	Aptamil Confort 2
	Aptamil HA 1
	Aptamil HA 2
	Aptamil Pepti 1*
	Aptamil Pepti 2*
	Aptamil Pepti Junior#
	Blédina Nutrilon HA Digest 1
	Blédina Nutrilon HA Digest 2
	Blédina Nutrilon Alergia*
	Novalac HA Confort
	Enfalac H.A. Digest
	Miltina HÁ
	NAN H.A. 1
	NAN H.A. 2
	ALFARÉ#
	ALTHÉRA*
	NIDINA EXPERT H.A.
	NIDINA EXPERT H.A. /A.R.
	S -26 HA

*Leites com proteína extensamente hidrolisada #Dieta semi-elementar

Como previamente referido, a hidrólise pode ser da caseína ou da lactoproteína do soro (lactalbumina) (**Quadro 11**) e o teor proteico deverá oscilar entre 1,8 – 3,0 g/ 100kcal e os 2,25 – 3,5 g / 100 kcal respectivamente para os leites 1 e 2 (**4, 5, 7**) (**Quadros 2, 4**). Muito embora o LM em exclusivo até aos 4-6 meses seja o *gold-standard* para a prevenção de atopia em lactentes de risco, estando associado a uma redução de risco de expressão de doença alérgica (33% de redução de risco de eczema atópico), na necessidade de suplementação com FI, a utilização durante os primeiros 4-6 meses de vida de uma FI parcialmente hidrolisada vs FI *standard* demonstra maior eficácia na prevenção (**252, 254, 255, 257 - 260**). O efeito de prevenção da doença alérgica, particularmente da dermatite atópica, persistirá estável até aos 10 anos de idade, particularmente quando utilizada uma FI_PH de lactoproteína do soro (**259**). Assim, de acordo com a revisão da literatura bem como com as recomendações (**4, 253, 256, 259, 261**) está indicada a prescrição de FI_PH de lactoproteína de soro na prevenção da doença atópica e da alergia alimentar, em lactentes com história familiar de atopia. Não há no entanto comprovativo da sua eficácia preventiva em lactentes saudáveis sem história familiar de risco. Neste contexto de prevenção, também não apresenta suporte científico a manutenção da sua oferta para além dos 6 meses de idade. De lembrar ainda que uma FieH de caseína é tão eficaz como uma FI_PH de lactoproteína do soro, mas é esta última que inquestionavelmente apresenta maior vantagem de prevenção associada a custo-benefício, não havendo qualquer interesse relativamente ao uso de uma FieH de lactoproteína de soro (**252, 254- 256, 258 - 260**).

Existem no mercado português FI_PH para Lactente (ou 1) e de Transição (ou 2) (**Quadro 3**). Para além da particularidade relativamente à hidrólise parcial da proteína, a sua composição é genericamente sobreponível à das fórmulas *standard* (**4, 5, 7**) (**Quadros 2, 4, 7, 8**). No que respeita aos hidratos de carbono, de referir que o *S-26 HA*, o *NAN HA 1* e o *Miltina HA* contém exclusivamente lactose, outros um predomínio de lactose acrescido de xarope de glicose e/ou polissacáridos (*Blédina Nutrilon HA Digest 1*, *Blédina Nutrilon HA Digest 2*) ou de maltodextrina (*milkid HA*) ou ainda de amido (*Aptamil HA 1*, *Aptamil HA 2*, *NAN HA 2*, *NIDINA EXPERT H.A./A.R.*, *NIDINA EXPERT H.A.*) e os restantes uma mistura de açúcares (xarope de glicose, maltodextrina e amido de milho ou batata) para além da lactose. O *NAN HA 1*, o *NAN HA 2*, o *NIDINA EXPERT H.A.* e o *NIDINA EXPERT H.A./A.R.* contém uma mistura única de proteína (*Opti Pro*[®]) sendo os dois últimos enriquecidos em α – lactalbumina

O enriquecimento em ferro e a composição nas restantes vitaminas e minerais é em tudo sobreponível à das FI *standard* (**4, 5, 7**) (**Quadro 7**).

No que respeita à adição de substâncias opcionais, a inclusão de nucleótidos bem como a adição de LC-PUFAs e de pre- e probióticos pode ser observada na **Quadro 8**. Relativamente à adição de probióticos, o *NIDINA EXPERT H.A.* e o *NIDINA EXPERT H.A./A.R.* contém *Lactobacillus reuteri* (que no *NIDINA EXPERT HA* adquire a designação de *L.comfortis*), o *NAN HA 1* uma cultura de bifidobactérias (*Bifidobacterium lactis* - *BL*) e o *NAN HA 2* uma mistura activa de culturas de

bifidobactérias (*Bifidobacterium lactis* e *Streptococcus thermophilus*). Todos são suplementados com selénio e zinco e alguns em AGE ómega 3 e 6 (AL e α -lin) (*Nutribén NATAL H.A.*, *NIDINA EXPERT H.A./A.R.*, *Novalac HA Confort*, *Enfalac HA Digest*, *NIDINA EXPERT H.A.*, *S-26 HA*, *Nutribén A.C.*, *milkid HA*, *NAN HA 1*, *NAN HA 2*, *Miltina HA*, *Miltina Digest*)

4.1.2. Leites extensamente hidrolisados (FieH) ou Fórmulas semi-elementares e Fórmulas elementares

(*Nutribén HIDROLISADO*[#]; *Aptamil Pepti 1*[#]; *Aptamil Pepti 2*[#]; *Aptamil Pepti Júnior* ^{**#}; *Blédina Nutrilon Alergia*[#]; *Neocate LCP*^{*#}; *Nutramigen 1*[#]; *Nutramigen 2*[#]; *Pregestimil* ^{**#}; *Nutramigen AA*^{*#}; *ALFARÉ* ^{**#}; *ALTHÉRA*[#])

([#] extensamente hidrolisado; ^{*} dieta elementar; ^{**} dieta semi-elementar; [#] sem lactose)

Enquanto uma fórmula polimérica ou *standard* é indicada para alimentar lactentes ou crianças saudáveis ou pontualmente doentes, mas sem compromisso da capacidade digestiva e de absorção, as fórmulas (dietas) semi-elementares e elementares, pelas suas características de elevada digestibilidade e hipoalergenicidade, estão indicadas em diversas situações patológicas em que se verifique compromisso do tracto gastrointestinal, traduzido por mal absorção, intolerância ou alergia alimentar. Por definição, uma *dieta semi-elementar* ou *oligomérica* implica uma hidrólise das proteínas mais complexas obtendo-se, como resultado final, um predomínio de oligopeptidos, enquanto uma *fórmula elementar* ou *monomérica* obriga a uma hidrólise extensa da proteína até à forma de AA, sem existir, em qualquer uma delas, a necessidade de se manipular os HC e as gorduras. A particularidade das Fórmulas semi-elementares (*Aptamil Pepti Júnior*, *Pregestimil*, *ALFARÉ*) relativamente às FieH reside na adição às primeiras de TCM e ainda na manipulação dos HC visando uma maior digestibilidade (**Quadro 8**).

Uma das situações patológicas que mais frequentemente obriga ao recurso a FI extensamente hidrolisadas é a alergia à proteína de LV (APLV), cuja prevalência se estima em cerca de 2-5% (**20, 250, 251, 262, 263**). Os sintomas estão predominantemente associados a reacções IgE-mediadas tais como angioedema, urticária, sibilância, vomito, eczema e anafilaxia (**264**). No entanto, é importante ter presente a hipótese da ocorrência de reacções não-IgE mediadas, na dependência da ingestão de proteína de leite de vaca, ou soja, ou outras proteínas da dieta dos lactentes. De entre as reacções possíveis há a destacar quadros de malabsorção com atrofia vilositaria (**265**), proctocolite eosinofílica (**266**) enterocolite (**267**) e esofagite (**268, 269**). De referir finalmente que a APLV se pode expressar apenas pela presença de irritabilidade e cólicas, sem outros sintomas digestivos ou sistémicos (**270**).

O objectivo de um leite extensamente hidrolisado é fornecer ao recém-nascido / lactente um alimento desprovido de proteínas alergizantes, tendo por base uma hidrólise extensa associada a um processo de ultrafiltração, de forma a garantir

que a maior parte do hidrogénio se encontre sob a forma de AA e péptidos de cadeia curta, inferiores a 1 500 D. Por esta razão não devem ser definidos como totalmente hidrolisados mas, apenas, extensamente hidrolisados. Estas FI são suplementadas em AA livres específicos, de forma a melhorar o valor biológico do seu conteúdo nitrogenado. A sua utilização garante 95% de segurança em mais de 90% dos RN/lactentes com comprovada APLV (4, 254, 261), pelo que são a 1ª opção terapêutica para o tratamento desta situação. Foi demonstrado que péptidos com 3 aminoácidos podem induzir resposta das células T *in vitro*, razão pela qual, de acordo com a definição de “Fórmula Hipoalergénica” da AAP (252), apenas as FIEH e as FI de aminoácidos livres podem ser definidas como “hipoalergénicas”. Nunca é demais realçar que, quer pelo facto de apresentarem um custo cerca de 3 vezes superior ao de uma fórmula *standard*, quer por a sua segurança nutricional não estar totalmente comprovada (uma vez que existem diferenças no aminoácidoograma de lactentes alimentados com leites extensamente hidrolisados ainda que o crescimento somático não revele diferenças, quando comparados com lactentes alimentados com leite humano) (271, 272) a recomendação para a prescrição destas FIEH, classificadas como hipoalergénicas, deverá ser limitada a recém-nascidos ou lactentes com indicações clínicas muito claras, nomeadamente comprovada APLV (4, 253, 254, 261). Reações adversas à proteína do LV associadas a outras situações, tais como fenilcetonúria e intolerância à lactose, poderão ser resolvidas com o uso de fórmulas alternativas, uma vez que não se torna necessário o recurso a uma FIEH para as tratar (4, 254).

De um modo geral a sua composição nos outros macro- e micronutrientes é sobreponível às FI *standard* para Lactente (ou 1) ou de Transição (ou 2), à excepção do teor proteico das FI de Transição (ou 2) (Quadros 2 e 4) (4, 5, 7).

No **Quadro 11** podem ser observados os leites com proteína de leite de vaca extensamente hidrolisada, em função da fracção proteica sujeita a hidrólise.

Importa referir que, muito embora a recomendação inicial destas FIEH ou das Fórmulas semi-elementares tenha sido o tratamento da APLV, nos últimos anos a sua utilização tem sido alargada a outras situações clínicas particularmente associadas a síndromas malabsortivos, tais como síndrome do intestino curto, doença hepatobiliar, insuficiência pancreática, doenças auto-imunes e síndromes de imunodeficiência. Nestas circunstâncias o tipo de HC bem como de gordura são determinantes da tolerância.

Finalmente, em situações graves de APLV (nomeadamente com alergia às FIEH), em situações de intolerâncias múltiplas a proteínas da dieta, em situações de enterocolite não IgE mediada com compromisso de crescimento, em eczemas graves, na persistência de sintomas durante o aleitamento materno exclusivo é preconizado o uso de uma FI contendo AA livres (Fórmula elementar ou monomérica), sem lactose e com TCM (273 - 276). Existem no mercado português duas FI preenchendo estes requisitos: o *Neocate LCP* e o *Nutramigen AA*. São fórmulas terapêuticas que contêm 100% de aminoácidos livres com valor inferior a 500 Da, são isentas em lactose (contêm mistura de açúcares), são suplementadas

em L-carnitina, taurina, inositol e colina, são enriquecidas em LC-PUFAs (ARA e DHA, que no *Nutramigen AA* se apresentam na formulação *LIPIL®*) e, no caso do *Neocate LCP*, os TCM constituem 33% da gordura total. Nunca é demais reforçar que estas FI de AA livres apenas devem ser utilizadas em casos muito pontuais de comprovada ausência de resposta às FIEH.

4.2. Leites anti-regurgitação (FI-AR)

(*Nutribén NATAL A.R.*; *milkid A.R.*; *Aptamil AR 1*; *Aptamil AR 2*; *Blédina Nutrilon AR*; *Novalac AR*; *Novalac AR Digest*; *Enfalac A.R. 1*; *Enfalac A.R. 2*; *Miltina AR*; *NIDINA EXPERT H.A./A.R.*; *S-26 AR*)

O espessamento dos alimentos, visando o aumento da sua viscosidade com conseqüente retardamento do esvaziamento gástrico, é um facto histórico na abordagem de lactentes que regurgitam. Actualmente existem Leites para Lactentes e de Transição anti-refluxo ou anti-regurgitação (FI-AR) (**Quadro 3**), cujo objectivo é tratar lactentes que regurgitam frequentemente ou que apresentam refluxo gastroesofágico (RGE). O efeito terapêutico pretende-se que seja obtido através da adição de agentes espessantes (amidos ou goma da semente de alfarroba), da utilização preferencial da caseína como fonte proteica bem como através da redução do teor de gordura.

No que reporta ao agente espessante, os amidos (pré-cozidos ou gelatinizados, de batata, de arroz, de milho ou de tapioca) (**Quadro 12**) apresentam elevada digestibilidade e não produzem efeitos secundários, muito embora conduzam a um aumento ligeiro do valor calórico das fórmulas. A literatura demonstra uma associação entre o espessamento das FI com amidos ou HC não digeríveis e uma redução dos episódios de regurgitação e de choro, bem como um aumento do tempo de sono, mesmo não existindo redução do número de episódios de RGE documentados por cintigrafia (277), podendo aventar-se a hipótese de um certo efeito sedante conseqüente à elevada densidade energética e osmolaridade da fórmula espessada. Relativamente à farinha de alfarroba, a sua fermentação no colón pode dar lugar a umas fezes mais moles e pode acelerar o trânsito intestinal, mas também pode originar dor abdominal e diarreia leve (278). Vários trabalhos documentam que os espessantes, muito embora em particular os que utilizam semente de alfarroba e polissacáridos de soja [não com a mesma magnitude os que utilizam amidos (279, 280)] comprometem a absorção intestinal de alguns macro (HC, gordura) e micronutrientes (cálcio, ferro, zinco e cobre), bem como alteram a utilização metabólica do substrato energético da dieta, a função da mucosa intestinal e a resposta endócrina (280 - 286). Esta interferência na biodisponibilidade dos nutrientes é clinicamente documentada pela frequente associação a um aumento do número das dejeções, do seu volume e da sua textura (mais gelatinosa). Em alguns lactentes a efectuar FI espessadas com semente de alfarroba foram registadas reacções alérgicas (287) e finalmente em alguns estudos em que este espessante é utilizado registou-se um compromisso no crescimento somático ainda que se desconheçam as repercussões a médio e longo prazo (123, 288,

289). Particularmente no que reporta aos amidos, atendendo à facilidade de digestão bem como à necessidade técnica da sua inclusão neste tipo de leites, o IEG da ESPGHAN aceita que possam ser adicionados às fórmulas infantis até 30% do total de HC ou até 2g / 100kcal (4, 5, 7).

Relativamente à fonte proteica das FI-AR, como referido, haveria à partida todo o interesse na utilização, exclusiva ou em predomínio (60/40), da caseína. Esta opção suportar-se-ia no facto de a caseína precipitar em *ph* ácido gástrico, resultando numa maior viscosidade que retardaria o esvaziamento gástrico e consequentemente reduziria a regurgitação e os refluxos ácidos. Importa no entanto referir que não existe qualquer suporte científico que aponte efeitos benéficos associados ao uso da caseína para reduzir a regurgitação em lactentes, bem como o aumento da viscosidade da fórmula está associado a um maior risco de prolongar o tempo de contacto do material refluído com a mucosa esofágica, agravando o risco de esofagite (278). Relativamente às FI-AR existentes no nosso mercado, algumas apresentam 100% de seroproteínas parcialmente hidrolisadas (*Novalac AR Digest*), outras um predomínio de lactoproteína do soro (*Miltina AR; NIDINA EXPERT HA/AR; milkid AR, Nutribén NATAL A.R.*) enquanto a caseína é predominante no *Aptamil AR1, Blédina Nutrilon AR* e no *Enfalac A.R. 1 e 2*.

A restante composição em macronutrientes das FI-AR é em tudo sobreponível à das FI *standard*, podendo ser observada no **Quadro 4**. A composição no que reporta ao teor de algumas vitaminas e minerais pode ser observada no **Quadro 7**. A inclusão de substâncias opcionais pode ser observada no **Quadro 8**.

Torna-se importante, relativamente ao RGE e às FI-AR, tecer algumas considerações gerais. A regurgitação moderada é um achado frequente em lactentes saudáveis e é, na maioria dos casos, consequente a um certo grau de RGE primário e transitório, fisiológico e sem risco para a vida (290). O pequeno calibre do esófago, aliado à incompetência fisiológica do cárdia nos primeiros meses de vida, justifica a existência de refluxo e uma aparente exuberância da regurgitação, mesmo que de pequeno volume, sendo espectável que o volume e a frequência destes episódios reduzam com o crescimento. Assim, na ausência de outros sintomas ou de achados patológicos, a regurgitação leve a moderada no lactente não necessita de investigação diagnóstica nem de terapêutica dietética ou outra (291). Nestes lactentes, a explicação clara da situação aos cuidadores, a redução do volume das mamadas e

medidas posturais adequadas são frequentemente suficientes para ultrapassar a situação (292 - 294). Importa no entanto referir que, muito embora raras, existem situações em que o RGE é patológico, cursando com lesões esofágicas e esofagite e resultando em sintomatologia que vai desde a dor, a dificuldade na amamentação, a compromisso do crescimento ou a aspiração para a árvore brônquica com clínica de doença respiratória. A simples suspeição de uma circunstância de doença de RGE obriga a medidas específicas de diagnóstico, bem como a intervenção terapêutica, não apenas dietética mas também farmacológica (290, 291).

Vários autores demonstram uma associação entre o uso de fórmulas espessadas (amidos ou semente de alfarroba) e um aumento da percentagem de lactentes que deixaram de regurgitar, bem como uma redução global do número de episódios de vômito, de regurgitação e de sinais de RGE tais como irritabilidade e choro, estes últimos na dependência da redução do número de episódios de refluxo ácido (292 - 294). De referir no entanto que a melhoria clínica não está associada a concomitante redução da duração da exposição ácida total avaliada por *ph-metria*, à excepção de uma pequena redução do tempo de exposição esofágica a um *ph*<4 (292 - 294).

Efectivamente, muito embora não existam evidências de que a utilização destas fórmulas beneficie os lactentes com esofagite por refluxo, uma vantagem evidente associada ao uso de FI espessadas é a redução da regurgitação e consequente redução de perda de nutrientes, que poderá ser vantajosa em lactentes com compromisso de crescimento associado a RGE (251, 293 - 297). Numa revisão sistemática dos ensaios clínicos disponíveis sobre os efeitos das FI-AR em lactentes são com RGE, estão claramente demonstradas as limitações metodológicas dos diferentes trabalhos publicados, concluindo-se que, ainda que estas fórmulas sejam moderadamente efectivas, o seu benefício clínico é questionável, para além de serem necessários mais estudos que confirmem a sua segurança e o custo-benefício a longo prazo (294).

Perante o exposto, ainda melhor se entende a prudência na recomendação do uso de FI-AR. Efectivamente: atendendo à limitada informação existente, particularmente no que respeita à prevalência de reacção alérgica a alguns espessantes; havendo a comprovação do compromisso na biodisponibilidade de alguns nutrientes; não podendo ser de todo afastada a hipótese da existência de compromisso no crescimento e na maturação e muito embora algumas tomadas de posição recentes (55, 56, 290, 297, 298), o certo é que a *European Commis-*

Quadro 12: Leites Infantis anti-refluxo (FI-AR) existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013: caracterização em função do espessante utilizado (Enumeração por ordem alfabética da casa comercial)

Amido de Batata	Amido de Arroz	Amido de Milho	Amido de tapioca	Semente de alfarroba
NIDINA EXPERT H.A./A.R.	Enfalac A.R. 1	Novalac AR	Novalac AR Digest	Nutribén NATAL A.R.
	Enfalac A.R. 2	S-26 AR		milkid A.R.
				Aptamil AR 1
				Aptamil AR 2
				Novalac AR Digest
				Blédina Nutrilon AR
				Miltina AR

sion Scientific Committee on Food e o Comité de Nutrição da ESPGHAN concluem não haver suporte científico que justifique “ser necessário a utilização de FI espessadas em lactentes saudáveis” que regurgitem (123, 163, 299) chamando a atenção para o “mau uso” e “abuso” na utilização das FI –AR. Até à existência de informação mais robusta, as FI com agentes espessantes deverão apenas ser utilizadas em casos particulares de lactentes com compromisso de crescimento consequente a perda nutricional por regurgitação e deverão sê-lo, sempre, sob supervisão médica e em associação com outras medidas (posturais e farmacológicas). Não se tratando de uma fórmula *standard*, a sua utilização deverá ser descontinuada logo que a clínica o torne possível (4, 163, 299).

4.3. Leites para recém-nascidos de pretermo ou de baixo-peso para a idade gestacional (FI-PT) e Leites Após Alta Hospitalar (FI-PDF) (*)

(Aptamil Prematil; Aptamil PDF(*); Enfalac Prematuros; Miltina Prem PDF(*); Pré-NAN(*); S-26 PDF Gold (*))

O considerável aumento da taxa de sobrevivência de recém-nascidos (RN) de pretermo (PT) e de baixo peso (BP), registada ao longo das últimas décadas, conduziu à necessidade de melhorar o conhecimento da nutrição deste grupo particular de RN. Tal facto adquire relevância ainda maior ao se reconhecer a importância da nutrição não apenas na redução das complicações durante o período neonatal mas também no crescimento, no neuro-desenvolvimento e na programação de doença cardiometabólica (87, 141, 300–313). O RN - PT apresenta necessidades nutricionais especiais. Apresenta baixa reserva endógena de nutrientes (nomeadamente de gordura e de glicogénio), uma imaturidade fisiológica dos seus órgãos e sistemas, uma elevada taxa metabólica, uma maior velocidade de crescimento e frequentemente uma condição clínica instável (34, 120, 314). Considerando o crescimento intra-uterino como referência, pretende-se pois que a retenção de nutrientes seja similar, promovendo um ganho ponderal e uma composição corporal acompanhados de uma maior deposição de gordura de forma a garantir a protecção térmica e mecânica (34, 120, 141, 314). Tendo por objectivo a optimização da nutrição no PT, vários comités científicos internacionais elaboraram recomendações (34, 141, 315).

No que concerne às necessidades energéticas, estas dependem de vários factores tais como a idade gestacional, os défices acumulados e as alterações da composição corporal, sendo que para a síntese de novo tecido é necessária não apenas energia mas particularmente também uma adequada relação energia/proteína (34, 120, 314). Tendo como objectivo suprir as necessidades nutricionais específicas do RN-PT ou RN-BP, particularmente consequentes à elevada velocidade de crescimento, as FI-PT deverão ter uma densidade calórica mais elevada que as fórmulas *standard* [68 - 80 kcal/ 100 ml vs 60 - 70 kcal / 100ml], deverão ter um teor proteico mais elevado (3 - 3,6 g/100 kcal ou 3,2-4,1 g/100 kcal respectivamente de acordo com a legislação ou a recomendações da ESPGHAN vs 1,8 - 3,0 g/100 kcal na FI *standard*) e ser suplementadas em taurina (5, 7, 34). A densidade energética bem como o teor

proteico das FI-PT disponíveis no mercado português podem ser observados no **Quadro 13**. No que respeita à composição proteica, muito embora se tenha demonstrado uma maior eficácia da lactoproteína do soro para mimetizar o padrão de crescimento e as alterações da composição corporal registadas *in útero*, apenas o **Pre NAN** apresenta um concentrado de lactoproteína do soro, enquanto os restantes contêm uma mistura de lactoproteína/ caseína numa relação de 60/40. De referir que a densidade energética e particularmente a ingesta proteica podem ser diminuídas à data da alta se o padrão de crescimento o permitir, razão do valor mais baixo registado para os Leites Após Alta Hospitalar (“*Post-Discharge Formula*”; FI - PDF), como oportunamente se abordará (**Quadro 13**).

A gordura e os HC deverão estar de acordo com as necessidades para compensar as perdas de nutrientes consequentes à baixa concentração de lipase, de sais biliares e de lactase intestinal. No que concerne aos lípidos, são fontes fornecedoras de energia, de ácidos gordos essenciais polinsaturados e de vitaminas lipossolúveis, sendo importante lembrar que a quantidade e composição dos lípidos da dieta afectam o padrão de crescimento e a composição corporal. Assumindo a ocorrência de uma deposição de gordura diária intra-uterina de 3g/Kg, uma perda de 10 a 40% por má absorção lipídica e cerca de 15% de perda por oxidação e conversão de triglicéridos absorvidos para depósito nos tecidos, a ingesta mínima recomendada é de 4,4g/kg/dia (34, 314, 316 - 318). Os triglicéridos de cadeia média (TCM) podem constituir até 50% da gordura total nas FI- PT, uma vez que são absorvidos directamente no sistema vascular porta e não dependem da presença de ácidos biliares para a formação de micelas que garantam a sua solubilização, podendo a restante gordura ser proveniente de um óleo vegetal e suplementada em DHA e ARA. Efectivamente, e no que respeita aos AG essenciais, estudos clínicos em RN-PT alimentados com fórmulas contendo ARA e DHA demonstraram efeitos benéficos no desenvolvimento do sistema visual durante o primeiro ano de vida, bem como no fenótipo imune (34, 183, 184, 314, 316 - 318). Importa referir, no entanto, que o ácido eicosapentanoico, que apresenta níveis baixos no LH, compete com o ARA, sendo pois recomendada a adição de ARA e DHA (relação de 1,0-2,0:1,0) nas FI-PT, devendo evitar-se óleos contendo quantidades significativas de ácido eicosapentanoico. Todas as FI-PT existentes no mercado português incluem ARA e DHA (**Quadro 8**).

No que respeita aos HC, e como previamente referido, a glicose é o principal HC circulante, a fonte primária de energia para o cérebro bem como uma importante fonte de carbono para síntese “de novo” de AG e AA não essenciais. Muito embora as concentrações de lactase apenas atinjam valores máximos próximos das 38-40 semanas de idade gestacional (117, 118), é frequentemente utilizada nestas fórmulas uma mistura de 60:40 ou 50:50 de polímeros de glicose e lactose, atendendo aos possíveis efeitos benéficos da lactose na absorção intestinal de cálcio bem como prebiótico. As FI- PT existentes no mercado português contêm todas uma mistura de HC (dextrinomaltose e/ou xarope de glicose), mas com predomínio da lactose.

As particularidades do crescimento destes grupos de RN leva também à inclusão, em concentrações bem mais elevadas

do que as registadas nas fórmulas *standard*, de vitaminas e minerais, nomeadamente cálcio, fósforo e vitaminas A e D. Vários estudos realizados em prematuros alimentados com LH ou FI mostram que a absorção de cálcio depende da ingestão de cálcio e de vitamina D, estando a taxa de retenção relacionada com o fósforo absorvido (120, 314, 318). Estes estudos sugerem que uma absorção de cálcio entre 60 a 90mg/Kg/dia diminui o risco de fracturas, diminui os sintomas de osteopenia e assegura a adequada mineralização em RN de muito baixo peso, e, assumindo-se uma taxa de absorção de 50 a 65%, ela é obtida com uma ingestão de cálcio de 120 – 140 mg/kg/d (34, 120, 314, 318). Pretendendo uma adequada retenção de nitrogénio e de cálcio, a relação Ca/P desejável será de 1,5- 2:1. A composição em macronutrientes das FI-PT ou para RN-BP pode ser observada no **Quadro 13**.

No que respeita ao Ferro (Fe), importa referir a ausência de mecanismos reguladores da sua excreção no RN-PT, pelo que a suplementação excessiva está associada a riscos não desprezíveis, nomeadamente de infecção, de compromisso de crescimento bem como de compromisso da absorção de outros minerais. Mais, o Fe é um potente pro-oxidante e, quando não ligado à proteína, forma radicais livres de oxigénio, com consequente aumento do risco de retinopatia da prematuridade, especialmente quando administrado em altas doses (ex: como componente de transfusões de sangue ou como adjuvante de terapia com EPO) (34). Importa pois prevenir o défice mas também evitar a sobrecarga. O teor de Fe das FI-PT pode ser observado no **Quadro 13**.

Devido à inclusão de concentrações elevadas de vitaminas e minerais nas FI-PT, importa alertar para o risco de ingestão excessiva de alguns nutrientes caso os volumes diários de fórmula consumidos ultrapassem os 360 ml, volume que é facilmente atingido quando o peso do RN atinge cerca dos 2 000gr. Este facto, aliado à menor necessidade energético-proteica previamente referida, reforça a importância do aconselhamento da descontinuação destas fórmulas antes da alta hospitalar.

No que respeita à adição de probióticos (**Quadro 8**), um dos efeitos aparentemente mais promissores é a prevenção da enterocolite necrotizante (NEC). Muito embora a sua etiolo-

gia seja reconhecidamente multifactorial, o certo é que a flora intestinal do RN-PT tem menos bactérias protectoras (bifidobactérias), facto que poderá ser consequente a um atraso na introdução da alimentação, ao uso de antibióticos de largo espectro bem como à “contaminação” por bactérias patogénicas do ambiente. Numa meta-análise que inclui 5 estudos randomizados controlados, ficou demonstrado que o risco de NEC aumenta 2,5 vezes em RN alimentados com FI comparativamente aos alimentados com LH (319), observando-se, em outro trabalho, uma redução de 0,8 no risco relativo de NEC por cada 10% de aumento do aporte entérico na dependência de LH (320). Uma outra meta-análise demonstra que o uso de probióticos está associado a uma redução de 30 - 35% dos casos de NEC e de cerca de 40% na taxa de mortalidade dos RN de muito-baixo-peso, muito embora sem influência no risco de septicemia ou na mortalidade por NEC (321, 322). Em contrapartida, são raras as associações entre o uso de probióticos e a ocorrência de sepsis neonatal (321, 322) ou diferenças no padrão de crescimento ou do desenvolvimento neuro-sensorial (323, 324). Pelo facto de os estudos apresentarem diferenças metodológicas não desprezíveis e, muito embora estes resultados promissores, é recomendada prudência na inclusão de probióticos por rotina nas FI-PT (325 - 327), devendo a sua utilização, de momento, ser apenas considerada em ensaios clínicos (328). Relativamente ao uso de prebióticos, não existe evidência robusta na prevenção da NEC, muito embora alguns autores demonstrem efeito protector relativamente às infecções respiratórias e intestinais, com acção sustentada até aos 2 anos de idade (196). Como conclusão, muito embora o uso de probióticos pareça estar associado a uma redução do risco de NEC, à semelhança do referido para as fórmulas *standard*, não existem actualmente dados que permitam recomendar o uso por rotina de pre- ou probióticos nas FI-PT, sendo necessários mais estudos para avaliar a segurança/ eficácia da suplementação, particularmente no que respeita aos probióticos em RN/ lactentes imunologicamente imaturos, como os de muito-baixo-peso (321). De referir que dos leites para RN-PT ou RN-BP comercializados em Portugal, apenas o *Pre NAN* apresenta adição de probióticos (*B. lactis*) e apenas o *Aptamil Prematil* e o *Aptamil PDF* apresentam adição de prebióticos (FOS/GOS) (**Tabela 8**).

Quadro 13: Leites infantis para recém-nascido de pretermo ou baixo-peso para a idade gestacional (FI-PT) e Fórmulas Infantis após a alta hospitalar (FI –PDF) existentes no mercado português à data de 1 de Janeiro de 2013: VET, composição em macro- (g/100kcal) e em alguns micronutrientes (/100kcal). Comparação com o leite humano e com os Leites para Lactente *standard* (média). (Enumeração por ordem alfabética da casa comercial)

	VE (Kcal/100ml)	Proteínas (g/100Kcal)	HC (g/100Kcal)	Gordura (g/100Kcal)	Fe (mg)	Ca (mg)	P (mg)	Ca/P	Vit.A (mcg)	Vit.D (mcg)	TCM
Leite Humano	66	2,1	11,4	5,6	0,15	48	29	1,7	103	0,08	
Aptamil Prematil (*)	80	3,3	10,5	4,9	2,0	125	70	1,8	451,3	3,8	
Aptamil PDF (**)	75	2,7	10,0	5,3	1,6	116	63	1,9	133,3	2,3	
Enfalac Prematuros (*)	81	3,0	11,0	5,1	1,8	119	65	1,8	152,9	2,5	
Miltina Prem (**)	80	2,7	10,4	5,3	1,5	131	65	2,0	126	2,3	
Pre NAN (**)	73	2,8	10,5	5,2	1,1	110	65	1,7	125	1,8	
S -26 PDF Gold (**)	73	2,6	10,3	5,3	1,6	100	58	1,7	137	2,1	
Leites para Lactentes	66,4	2,05	11,00	5,3	1,1	72	43	1,7	94,5	1,6	

(*) Leites para RN de pretermo ou leve para a idade gestacional; (**) Leites após alta hospitalar (PDF)

Um RN-PT que apresenta um peso adequado à sua idade gestacional, deverá efectuar preferencialmente LM ou, caso tal não seja possível, FI-PT; se o RN é prematuro e/ou de baixo peso, o LM deverá ser privilegiado, mas enriquecido com fortificantes de LM ou, caso seja necessário o recurso a uma FI, esta deve garantir um adequado suprimento proteico, em minerais e oligoelementos, bem como em LC-PUFAs, devendo ser mantida até uma idade post-concepcional de 40-52 semanas (FI-PT) (141). Pelo reconhecimento da grande importância da nutrição precoce, particularmente neste grupo de elevado risco nutricional, na programação futura da composição corporal e da expressão de doença cardiometabólica, deve ser sempre monitorizada a velocidade de crescimento (comprimento e perímetro cefálico) bem como o ganho ponderal (peso). Em termos práticos, habitualmente às 1 800 – 2 000 gr ou em última instância à data da alta, faz-se a transição de uma FI-PT para uma fórmula “enriquecida” (PDF), caracterizada nomeadamente por um menor valor energético (± 73 vs ≥ 80 kcal/100 ml) e proteico que as FI-PT (Quadro 13), recomendando alguns autores a sua manutenção até aos 6-9 meses (251). Estas fórmulas atingem os requerimentos nutricionais em vitaminas e minerais sem obrigarem a suplementação adicional. No entanto, uma revisão da *Cochrane* de 2007 não demonstrou benefícios relativamente ao crescimento e ao desenvolvimento neurocognitivo aos 18 meses de idade quando comparou lactentes alimentados com esta fórmula com lactentes alimentados com fórmula *standard* (329).

Finalmente não é demais referir que existem formulações em unidose (*RTF: ready-to-feed*), utilizadas apenas em regime hospitalar e não sendo sujeitas a distribuição pelo circuito comercial (Quadro 13).

4.4. Leites sem lactose (*) ou com baixo teor em lactose (**)

(*Nutribén SEM LACTOSE**; *Nutribén A.C.***, *Aptamil Sem Lactose**; *Aptamil Confort 1***, *Aptamil Confort 2***, *Novalac AC***; *Novalac AD**; *Novalac AD Plus**; *Enfalac O-Lac**; *Miltina Digest ***; *NIDINA AL 110**; *S-26 Sem Lactose**)

Como referido, a lactose é o HC maioritariamente presente no LH, desempenhando um papel importante na absorção do cálcio, na actividade da microflora (efeito prébiotico que se repercute na consistência das fezes e na absorção de água, sódio e cálcio) e na formação de galactocerebrosídeos. Nas fórmulas sem lactose, este HC é substituído por outro, particularmente a dextrinomaltose (*Nutribén SEM LACTOSE*) ou por polímeros de glicose (xarope de glicose) (*Aptamil Sem Lactose*, *Enfalac O-Lac*, *NIDINA AL 110*) ou galactose (*S-26 Sem Lactose*), apresentando estes HC uma baixa osmolaridade e boa digestibilidade e absorção. A restante composição destas FI é em tudo sobreponível às fórmulas *standard* (Quadros 4 e 7).

Recomenda-se a utilização de uma FI isenta em lactose apenas nas situações de défice primário de lactase bem como na galactosemia. Muito embora apenas nestas duas situações clíni-

cas, raras mas graves, esteja formalmente indicada a utilização destas FI sem lactose, é importante referir que não é incomum que se recorra à sua utilização em situações de intolerância secundária à lactose, ainda que não exista suporte em termos de eficácia clínica ou de recomendações para esta opção terapêutica (224, 330). O diagnóstico de intolerância secundária à lactose deve basear-se na suspeição clínica, por persistência de diarreia intensa, vômitos, eritema perineal (consequente a fezes ácidas com um $\text{pH} \leq 5$), distensão abdominal e aumento dos ruídos intestinais bem como a persistência de substâncias reductoras nas fezes ($> 0,5\%$). É uma situação relativamente frequente no lactente no contexto de uma gastroenterite infecciosa e, na criança, em situações de défice primário em lactase de expressão tardia. Lactentes e crianças saudáveis, que apresentem um quadro de gastroenterite aguda (GEA), apenas necessitam de tratamento nutricional intensivo, traduzido pela evicção de jejuns prolongados bem como pelo uso de uma solução de rehidratação oral, não necessitando de FI sem lactose (224, 330). A utilização destas FI no decurso do tratamento de uma diarreia infecciosa não é, pois, suportada pela ESPGHAN. Importa saber que, mesmo em casos de GEA grave, é possível a digestão e absorção de pequenas quantidades de lactose, pelo que o recurso a FI sem lactose apenas deve ser, neste contexto, reservada para quadros graves de GEA em lactentes ou crianças desnutridas (331). Torna-se ainda importante alertar para o facto de a evicção total e prolongada da lactose da dieta ser uma atitude questionável, pelo que, a ocorrer, deve ser fortemente suportada pela clínica.

A adição de substâncias opcionais (nucleótidos, LC-PUFAs, pre- e probióticos e TCM) às FI sem lactose pode ser observada no Quadro 8. De referir que a mistura de LC-PUFAs adicionada ao *Enfalac O-Lac* é o LIPIL® e ainda que algumas FI têm adição de AGE (*Nutribén SEM LACTOSE*, *Enfalac O-Lac*, *NIDINA AL 110*, *S-26 Sem Lactose*) ou TCM (*Aptamil Sem Lactose*, *Nutribén A.C.* (Quadro 8). Finalmente todas apresentam a adição de colina, L-carnitina, inositol, taurina. O teor proteico varia entre 2,1 g/100 kcal (*Aptamil Sem Lactose*; *Enfalac O-Lac*) e 3,7g/100 kcal (*Novalac AD*, *Novalac AD Plus*) enquanto o *Nutribén SEM LACTOSE* (2,4g/100 kcal) e o *NIDINA AL 110* e o *S-26 Sem Lactose* (2,2 g/100kcal) apresentam valores intermédios. Alguns têm ainda a adição de minerais e vitaminas com função anti-oxidante tais como Vitamina A, zinco e selénio (*Aptamil Sem Lactose*), o *Nutribén SEM LACTOSE* apenas zinco e o *S-26 Sem Lactose* é suplementado em ferro e selénio.

Importa ter claramente presente que estes leites “sem lactose” são particularmente recomendados e comercializados para o tratamento de situações clínicas que justifiquem uma total ausência da ingestão de lactose. No entanto, importa saber que existem outros leites no mercado que, sendo recomendados para outros fins oportunamente explanados, contêm baixo teor em lactose (*Nutribén A.C.*, *Aptamil Confort 1*, *Aptamil Confort 2*, *Novalac AC*, *Miltina Digest*) (VI - 4.5.) ou mesmo uma ausência total deste HC (*Nutribén HIDROLISADO*, *Aptamil Pepti Junior*, *Neocate*, *Novalac AD*, *Novalac AD Plus*, *Nutramigen 1*, *Nutramigen 2*, *Pregestimil*, *Enfalac O-Lac*, *Nutramigen AA*, *NIDINA AL110*, *ALFARÉ*, *Visoy*).

4.5. Leites acidificados e Leites com especificações funcionais

Algumas FI usam uma terminologia que pretende atribuir-lhes “propriedades funcionais” na dependência da sua composição. São de uma forma geral apresentados como “fórmulas *standard*”, mas relativamente às quais a indústria procede à modificação das proporções de alguns macro- e micro-nutrientes, bem como à adição de substâncias opcionais, de forma a criar condições para uma “especificação funcional”. Importa referir que a maioria das particularidades funcionais destas FI têm suporte científico em ensaios clínicos e não em estudos randomizados ou em meta-análises. É ainda importante saber que existem no mercado outras FI sujeitas às mesmas modificações mas que não usam qualquer alegação funcional. Finalmente, importa conhecer claramente as modificações efectuadas pois, em algumas, o resultado final obriga à sua consideração não como FI *standard* mas sim “FI para situações especiais”, necessariamente com implicações nutricionais não totalmente desprezíveis, pelo que a sua prescrição deve ser clinicamente fundamentada e cautelosamente considerada.

Neste contexto, existem no mercado português FI anti-obstipação (AO), anti-cólica (AC), anti-diarreia (AD) e conforto (Confort) entre outras.

As FI-AO (Anti-Obstipante) (Quadros 3, 6 e 8) contêm lactose como único HC e com efeito prebiótico (*Nutribén A.O.1*, *Novalac AO*) ou um predomínio de lactose acrescida de maltodextrina (*Nutribén A.O. 2*). O *Nutribén A.O.1* e o *Nutribén A.O. 2* têm adição de prébióticos (oligossacáridos 100% GOS com efeito bifidogénico e de fibra alimentar indutor do aumento da frequência e redução da dureza das fezes) (332, 333) e nucleótidos (Quadro 8) e ainda uma modificação dos triglicéridos de forma a obter o ácido palmítico na posição β - do glicerol (favorecendo o amolecimento fecal); no *Novalac AO*, a adopção desta terminologia está, para além do efeito prebiótico da lactose como único HC, na dependência de uma elevada osmolaridade (favorecendo um aumento do teor de água nas fezes), de um baixo teor em caseína, um elevado teor em magnésio (com potencial efeito laxante em parte devido ao estímulo da motilidade intestinal através da colestistoquinina) e uma relação Ca:P de 2:1. A fundamentação científica que suporta a inclusão do ácido palmítico preferencialmente na posição β - do glicerol reside no facto de a lipase pancreática actuar preferencialmente sobre a posição α - do glicerol, dando lugar a AG livres que formam sabões cálcicos insolúveis que, ao serem eliminados pelas fezes, são responsáveis pela dureza das mesmas. No LH, 70% do palmitato localiza-se na posição β -, tornando os AG resistentes à hidrólise pela lipase pancreática e, conseqüentemente, por se manterem unidos ao glicerol, são mais facilmente absorvidos com os sais biliares (334). Uma das principais razões da textura mole das fezes dos lactentes alimentados com LH reside precisamente na quase total ausência de sabões cálcicos e, é para obter tal resultado, que a indústria inclui nestas FI-AO uma maior proporção do ácido palmítico na posição β - do glicerol. No que respeita à relação Ca:P de 2 bem como ao recurso da lactose como único HC, estas modificações também têm como objectivo evitar a formação de sabões cálcicos

e assim aumentar a absorção de cálcio. Alguns trabalhos têm demonstrado resultados positivos relativamente à textura das fezes e ao número de dejectões, mas não existe suporte científico que documente claramente uma eficácia clínica destas FI (335, 336). De referir no entanto que, caso um lactente apresente menos de 3 dejectões /semana e fezes duras e/ou defecações dolorosas, poderá ser razoável ponderar o uso de uma FI-AO (337).

As FI-AC (Anti-Cólica) (*Nutribén A.C.*, *Novalac AC*) e as FI “Confort” (*Aptamil Confort 1 e Aptamil Confort 2*, *NAN Confort 1 e NAN Confort 2*) suportam a sua “especificação funcional” na modificação da proporção dos nutrientes mais frequentemente associados à ocorrência da cólica do lactente (AC) ou a outras situações causadoras de desconforto e choro no lactente (regurgitação, obstipação, ...). Assim, nestas FI as proteínas são parcialmente hidrolisadas para facilitar a digestão (Quadro 11) (*Aptamil Confort 1*, *Aptamil Confort 2*, *Nutribén A.C.*, todos com 100% de lactoproteína do soro), sendo o *NAN Confort 1* e o *NAN Confort 2* enriquecidos em α -lactalbumina. Em algumas observa-se uma redução do teor de lactose (*Nutribén A.C.*, *Aptamil Confort 1*, *Aptamil Confort 2*, *Novalac AC*) e a sua substituição por dextrinomaltose (para reduzir o risco de aerocolia conseqüente à fermentação cólica da lactose não absorvida a nível do intestino delgado) ou ainda por amido de batata e milho, de fácil absorção (*Aptamil Confort 1*, *Aptamil Confort 2*, *NAN Confort 1*, *NAN Confort 2*). Algumas apresentam adição de prebióticos (Quadro 8) (FOS/GOS: *Aptamil Confort 1*, *Aptamil Confort 2*). De referir, neste grupo, a particularidade de o *NAN Confort 1* e o *NAN Confort 2* apresentarem uma acidificação biológica (pH 4,8) obtida por uma cultura de *Streptococcus termophilus* e ainda um enriquecimento em bifidobactérias (*Bl- Bifidobacterium longum*). Na presença da água, quando da preparação da fórmula láctea, os fermentos lácteos hidrolisam rapidamente a lactose em ácido láctico, sendo esta acidificação da fórmula responsável por uma facilitação da digestão proteica na dependência do aumento da acção da pepsina, por uma optimização da absorção do cálcio e ainda por uma transformação da lactose restante em ácido láctico, resultando num efeito bacteriostático e protector da diarreia conseqüente à proliferação de uma flora predominantemente bífida (1, 338, 339). Efectivamente as características da flora do tubo digestivo do RN /lactente dependem do tipo de parto (e conseqüentemente das bactérias procedentes da mãe), bem como do meio ambiente, nomeadamente do tipo de alimentação (338, 339). O escasso poder tampão resultante da utilização destas FI acidificadas e enriquecidas, condiciona um meio intestinal ácido, favorecendo uma flora com predomínio de bifidobactérias, tal como o resultante da alimentação com LH. Estes leites acidificados são leites que contêm uma mistura de açúcares (maltodextrina e amido) mas com predomínio de lactose, são enriquecidos em α -lactalbumina (*OptiPro®*) e em zinco, selénio e vitamina A, visando um efeito imunomodulador a nível intestinal. A criação de um meio intestinal ácido favorecedor de uma flora cólica predominantemente bífida aliada às particularidades do seu enriquecimento, tornam-no uma opção em situações de cólicas do lactente, obstipação e flatulência bem como, muito embora sem especificação para tal, no decurso de diarreias. De referir finalmente que as modi-

ficações na composição destas FI-AC têm suporte em alguns estudos, mas a sua base científica teórica não é de todo robusta nem suportada por estudos randomizados ou meta-análises. Assim, pode assumir-se que poderão ser eficazes em determinadas situações clínicas em que não exista patologia de base, muito embora, na maioria dos casos, a melhoria obtida possa resultar de um efeito de placebo. A título de exemplo, ainda que a hidrólise parcial da proteína bem como a redução da lactose não tenham demonstrado ser medidas eficazes no tratamento da cólica do lactente (340), em casos raros de cólicas graves poderá assumir-se, excepcionalmente, uma prova terapêutica com uma FI pH durante 1-2 semanas e, caso resulte em melhoria clínica, a sua manutenção até aos 3-4 meses (251, 341). Já no que reporta aos prebióticos, tão pouco parece que a sua adição seja a solução, muito embora alguns trabalhos demonstrem uma associação entre o seu uso e a ocorrência de fezes mais moles e uma redução da cólica (200, 342). Neste aspecto importa lembrar que a ESPGHAN não recomenda a sua utilização profiláctica ou terapêutica (4, 205, 209).

O *Novalac AD* e o *Novalac AD Plus*, usando o **AD** como especificação funcional para Anti-Diarreico, suportam esta recomendação na elevada concentração de electrólitos e na baixa osmolaridade facilitadora da absorção bem como na total ausência de lactose, contendo creme de arroz, frutose e dextrose. Apresentam um teor proteico elevado (3,7g/100kcal) e o *Novalac AD Plus* é recomendado pela casa comercial particularmente na prevenção da diarreia por antibióticos por conter *Saccharomyces boulardii*. Têm sabor a banana e maçã.

O conceito de **S.A.** (Saciedade) (*Novalac SA*) é suportado pela inclusão de um espessante (amido de milho), um predomínio de caseína (80% do teor proteico) e ainda pela inclusão de TCL. Pretende-se assim não apenas uma maior sensação de saciedade imediata, mas também um retardar do esvaziamento gástrico bem como níveis glicémicos constantes e regulares à custa dos HC de absorção lenta, reduzindo o risco de ocorrência de hipoglicemias, principal responsável pela sensação de fome no lactente. Não existem evidências científicas nem a favor nem contra este tipo de FI.

O conceito de **Digest** (Digestão fácil) é encontrado no *Blédina Nutrilon HA Digest 1* e *Blédina Nutrilon HA Digest 2*, no *Miltina Digest* e no *Enfalac HA Digest*, todos com hidrólise parcial de lactoproteínas do soro (**Quadro 11**). No caso do *Blédina Nutrilon HA Digest* o hidrato de carbono é constituído por amido de milho e polifrutose (de absorção fácil e menor efeito de fermentação cólica) contendo ainda GOS. O *Enfalac HA Digest* contém 50% lactose, sendo os restantes HC polímeros de glicose e a gordura é 100% vegetal (LIPIL®) e, finalmente, o *Miltina Digest* tem baixo teor em lactose, adição de GOS e nucleótidos e contém LipoMilk® com ARA, DHA e um teor de betapalmitato sobreponível ao LM.

Finalmente o *Novalac César* é recomendado pela casa comercial para utilização em recém-nascidos de parto por cesariana (César), alegando o facto de que o seu enriquecimento com culturas lácteas de *L.rhamnosus* e *B.lactis* facilitaria a rápida aproximação da flora cólica à do RN de parto vaginal.

5. Fórmula com proteína de soja

(Visoy)

A preocupação relativamente à produção de uma FI não láctea, destinada a alimentar lactentes com APLV, data de 1920. A primeira FI com proteína de soja data de 1929 e, tal como todas as FI existentes nos finais do séc. XIX, era notoriamente deficitária em nutrientes fundamentais, particularmente em vitaminas (21).

As FI (para lactente e de transição) com proteína de soja, têm como características principais a gordura de origem totalmente vegetal (óleos de soja, palma, girassol ou açafrão e coco, suplementados em AGE) e a ausência de lactose, sendo a sua composição em HC garantida por uma mistura de açúcares, preferencialmente polímeros da glicose (dextrinomaltose), xarope de glicose ou sacarose, podendo ainda conter amido, cumprindo as recomendações da ESPGHAN e da APP (4, 57, 139). Todos os requisitos que regulamentam a composição dos Leites para Lactentes e de Transição são aplicáveis às FI com proteína de soja, excepto no que reporta ao enriquecimento em ferro e fósforo que, pelo compromisso da sua biodisponibilidade, como previamente referido, exigem valores de suplementação mais elevados (FI com proteína de soja - ferro: 0,9 – 2,5 mg/100 kcal; fósforo: 30 -100 mg/100 kcal vs Leite de Transição – ferro: 0,6 – 2 mg/100 kcal; fósforo: 25-90 mg/100kcal) (5, 7). No caso da FI comercializada em Portugal o HC presente é xarope de glicose.

Apenas a proteína isolada de soja pode ser utilizada e muito embora o valor energético total destas FI seja sobreponível às FI com proteína de LV, apresentam um teor proteico mais elevado, devendo oscilar entre 2,25 – 3 g/100 kcal para as Fórmulas para Lactentes e os 2,25 – 3,5 g/100 kcal para as de Transição (5, 7). São suplementadas com L-metionina, taurina e L-carnitina (mantendo uma relação metionina:cistina não superior a 2 e um teor de L-carnitina no mínimo igual a 1,2 mg/ 100kcal) visando quer o ajuste proteico quer a correcção do aminoácidoograma, tendo em conta o menor valor do conteúdo nitrogenado desta proteína (4, 5, 7, 51, 52, 139). Efectivamente, a soja é uma leguminosa que apresenta uma fonte proteica de menor valor nutricional, com um perfil de aminoácidos deficitário em metionina e prolina e com menor digestibilidade e biodisponibilidade de minerais (particularmente zinco, cálcio e ferro) quando comparada com a proteína do LV. Para além da questão relativa ao valor nutricional da proteína, o elevado teor em magnésio, alumínio e particularmente em fitatos ou, ainda, a relação molar destes com o zinco, podem condicionar a absorção deste oligoelemento bem como do cálcio e do ferro, sendo por isso desejável a desfitinização total da soja usada nas FI (280). De referir que o alumínio se acumula no tecido ósseo e nervoso, competindo com a absorção do cálcio, devendo este efeito ser tido em conta em prematuros bem como em lactentes com insuficiência renal. Por outro lado, o magnésio é um oligoelemento que compete com a absorção do ferro e é ainda desconhecida a sua repercussão a longo prazo em lactentes que ingerem grandes quantidades de FI com proteína de soja.

A composição relativamente aos restantes nutrientes segue as mesmas directivas definidas para os Leites para Lactentes, excepto, e como previamente referido, o aumento da suplementação em cálcio e fósforo (concentrações 20% superiores às registadas nas FI *standard*) (**Quadro 7**) e em ferro e zinco (por redução da biodisponibilidade destes minerais na dependência da presença de ácido fítico) bem como a obrigatoriedade da fortificação com selénio (sob a forma de selenito ou selenato) de forma a garantir adequadas concentrações plasmáticas e eritrocitárias (**5, 7, 140**).

Muito embora as fórmulas com proteína de soja possam ser utilizadas para alimentar recém-nascidos de termo, elas não apresentam vantagens nutricionais superiores às fórmulas com proteína do LV e, em contrapartida, para além das questões previamente apontadas, a proteína de soja contém quantidades mais elevadas do que as encontradas no LH de isoflavonas/fitoestrogénios. As isoflavonas são substâncias com efeito estrogénico por apresentarem afinidade para os seus receptores e, estudos epidemiológicos em adultos, demonstram efeitos favoráveis na prevenção de doença cardiovascular, osteoporose ou cancro da mama muito embora também reportem efeitos negativos na homeostasia hormonal (**343**). Ainda que sejam desconhecidas as consequências de uma exposição nos primeiros anos de vida a quantidades de isoflavonas 6 – 11 vezes superiores às encontradas no LH, a simples suposição da possibilidade de poder ocorrer compromisso nutricional com consequências ainda desconhecidas a médio-longo prazo leva à prudência na recomendação do seu uso em lactentes (**4, 139**).

Não existem dados científicos que suportem a segurança da utilização destas fórmulas em prematuros bem como não desempenham qualquer papel na prevenção de doença alérgica, não devendo pois ser usadas na enteropatia sensível à proteína do leite de vaca, nem na alergia mediada por IgE, nem na prevenção de doença atópica em lactentes de alto risco. Importa ainda referir que não têm qualquer indicação para o tratamento das cólicas, da regurgitação ou do choro persistente do lactente (**139**) pelo que, as fórmulas à base de proteína de soja devem ser entendidas como uma prescrição terapêutica a ser usada apenas em situações muito particulares, tais como intolerância severa e persistente à lactose (primária ou secundária), galactosemia, por questões éticas (diets *vegans* em lactentes sem aleitamento materno e cujos progenitores pretendem evitar FI com proteína de LV) ou, ainda, como terapêutica de situações particulares de APLV IgE mediadas (por limitações de ordem económica, por melhor sabor e consequentemente maior aceitação), sempre após os 6 meses de idade e após teste prévio de tolerância (**29, 139, 344**).

Pelo facto de os comités de nutrição, bem como a legislação, recomendarem apenas a utilização de proteína de leite de vaca ou de soja na manufactura das FI (pela ausência de segurança relativamente ao uso de outras fontes proteicas) (**4, 5, 7, 53, 63**), não foi considerada na listagem uma FI com proteína de arroz, recentemente introduzida no mercado português (*Novalac Rice*). É uma fórmula com proteína de arroz extensamente hidrolisada (2,6g/100kcal), que refere um

perfil de AA semelhante ao LH e apresenta como vantagens relativamente à proteína de soja um baixo teor em ácido fítico (não comprometendo a absorção de macro e micronutrientes) e a ausência de fitoestrogénio (com consequente ausência de possível repercussão na modulação hormonal), estando a sua utilização associada a um padrão de crescimento sobreponível ao de lactentes alimentados com FI com proteína de LV (**345**). É uma fórmula sem lactose, com adição de nucleótidos, AGE, colina, inositol, taurina e L-carnitina, selénio e contendo 1,3mg/100kcal de ferro. Pelas suas características poderá ser utilizada em situações de alergias múltiplas, nomeadamente à PLV e à lactose, muito embora não existam de momento estudos de segurança nutricional que suportem a sua recomendação (**63, 345**).

Conclusões

O LH satisfaz em exclusivo as necessidades nutricionais do lactente até ao 6^a mês de vida, devendo ser mantido até aos 12-24 (36) meses, enquanto decorre a diversificação alimentar. O LH contém, para além da componente nutricional, substâncias bioactivas responsáveis pela optimização do crescimento e maturação, pela promoção da saúde e pela prevenção da doença.

As FI são substitutas do leite materno e são nutricionalmente seguras, muito embora se associem a um crescimento, a um perfil bioquímico e de outros marcadores de saúde diferentes dos registados em lactentes alimentados com LH.

A composição das FI deve respeitar o *Codex Alimentarius Standard*, revisto em 2006 por uma comissão internacional de peritos, sob os auspícios da ESPGHAN e, é suportada por regulamentação europeia que, por seu turno, é transposta para a ordem jurídica interna de cada país. Importa referir que por definição as FI são produtos baseados no leite de vaca (Leite) ou ainda de origem vegetal (soja) (Fórmula), podendo o termo Fórmula ser aplicado aos primeiros mas não o inverso. Quando apresentados sob a forma de pó não são estéreis, devendo ser rigorosamente respeitadas as normas de conservação, manipulação e armazenamento.

Genéricas

1. Um lactente saudável deve ser alimentado com um **Leite ou Fórmula Infantil standard**, manufacturada a partir do LV. Os Leites para Lactentes ou Leites 1 estão indicados para serem usados em exclusivo (como substitutos) ou ainda em suplemento ao LM, até pelo menos ao 6^o mês de vida, enquanto os Leites de Transição ou Leites 2 apenas são recomendados a partir do 6^o mês e até aos 12-24 meses, como componente lácteo de uma alimentação diversificada. Os **Leites de Crescimento** carecem, no espaço europeu, de recomendações e de legislação reguladora. Os **Leites Especiais** (com hidrólise da proteína, anti-regurgitação, para RN-PT ou FI-PDF, sem lactose ou com baixo teor em lactose e acidificados ou com especificações funcionais) bem como as **FI com proteína de soja**, tem indicação terapêutica apenas em situações clínicas bem definidas.

2. De entre as modificações introduzidas nas FI ao longo das últimas décadas, visando sempre uma maior aproximação nutricional e funcional ao LH bem como vantagens para a saúde, importa referir as seguintes:

a) a redução do teor proteico e a melhoria do seu perfil de AA consequente a um enriquecimento em **α -lactalbumina** (e em alguns casos uma redução concomitante da β -lactoglobulina), com vantagens no aminoácidoograma, no perfil de crescimento e na prevenção da doença cardiometabólica e da obesidade;

b) a adição de **LC-PUFAs**, passível de alegação nutricional e de saúde, e visando efeitos benéficos sobre o neuro-desenvolvimento, a acuidade visual e o crescimento. Não estão relatados efeitos deletérios na dependência da sua inclusão nas FI, sendo reconhecida a necessidade de mais estudos reactivamente à suplementação por rotina, nomeadamente após os primeiros meses de vida;

c) a adição de **nucleótidos**, também passível de alegação nutricional e de saúde, atendendo às suas funções benéficas a nível imunomodulador, do metabolismo das lipoproteínas e dos ácidos gordos de cadeia longa;

d) a adição de **pre- e probióticos**, sendo apenas a adição de prebióticos (FOS, GOS) passível de alegação nutricional e para saúde. De referir que:

*) A adição de alguns **prebióticos** às FI está associada a efeitos clínicos de relevância questionável e, a ausência de estudos randomizados controlados relativamente ao efeito a longo prazo, não recomenda o uso regular de FI suplementadas;

) No que respeita aos **probióticos, a sua adição às FI antes dos 4 meses não está associada a efeitos clínicos consistentes e, após os 4 meses, os resultados enfermam de disparidades metodológicas. O efeito de uma estirpe não pode ser extrapolado e, a ausência de conhecimento acerca das consequências a longo prazo leva, no entanto, à não recomendação do uso regular de FI suplementadas em probióticos.

Específicas

No que respeita aos **“Leites Especiais”**, a sua prescrição obedece a certas recomendações suportadas na modificação da fórmula *standard*, a saber:

1) Relativamente às FI com **hidrólise da proteína**, nunca é demais clarificar que, independentemente do grau de hidrólise, não são uma fórmula *standard*, cursando a sua utilização com modificações do aminoácidoograma, muito embora sem aparente repercussão no perfil de crescimento do lactente. A denominação de “hipoalergénio” deve ser apenas atribuída às FIEH ou de AA livres, sendo incorrecta e terminologia de HA (hipoalergénio) utilizada para as FIpH. No que respeita às recomendações:

a) É forte a evidência relativamente à eficácia das **FIpH** de lactoproteína do soro (comparável às FIEH de caseína) na prevenção ou no retardar da expressão da dermatite atópica

e da alergia alimentar, em lactentes com história familiar de atopia, pelo que é recomendada a sua prescrição com elevada vantagem custo-benefício. Não há no entanto comprovativo da sua eficácia preventiva em lactentes saudáveis sem história familiar de risco. Neste contexto de prevenção, também não apresenta suporte científico a manutenção da sua oferta para além dos 6 meses de idade;

b) Apenas as **FIEH** (fórmula semi-elementar) ou a **FI com AA livres** (fórmula elementar) são consideradas hipoalergénicas. Por questões de custo, bem como por questões de segurança nutricional, a recomendação de uma FIEH deve ser entendida como prescrição terapêutica apenas em recém-nascidos ou lactentes com indicações clínicas muito claras, nomeadamente comprovada APLV, podendo ser alargada a outras situações clínicas particularmente associadas a síndromas malabsortivos, doenças auto-imunes e síndromes de imunodeficiência. Nestas circunstâncias, o tipo de HC bem como de gordura são determinantes da tolerância;

c) O uso do isolado de soja como fonte proteica alternativa na terapêutica da APLV não é recomendado (ver ponto 6);

d) O uso de outras fontes proteicas vegetais (ex: arroz, aveia, amêndoa) está formalmente desaconselhado, alertando a ESPGHAN para os riscos nutricionais que daí possam advir;

e) Finalmente, em situações muito graves de APLV (nomeadamente com alergia às FIEH) ou em situações de intolerâncias múltiplas a proteínas da dieta, em situações de enterocolite não IgE mediada com compromisso de crescimento, em eczemas graves, na persistência de sintomas durante o aleitamento materno exclusivo e ainda sempre que ocorra síndrome de malabsorção, é preconizado o uso de uma FI contendo AA livres, sem lactose.

2) O uso de **FI - AR** apresenta um benefício clínico questionável e, são recomendadas apenas para o tratamento do RGE, em lactentes com compromisso do crescimento causado por uma excessiva perda de nutrientes, consequente a regurgitação. Devem ser entendidas como uma prescrição terapêutica, pelo que só devem ser usadas sob supervisão médica e em associação com outras medidas (posturais e farmacológicas). Caso recomendado, o seu uso deve ser limitado no tempo.

3) As **FI para PT ou RN-BP** têm maior densidade energética, maior teor proteico, enriquecimento em taurina, até 50% de TCM, maior enriquecimento em LC-PUFAs e em vitaminas e minerais (nomeadamente vitaminas A e D bem como uma maior relação Ca:P), quando comparadas com as FI *standard*. O risco de sobrecarga em macro- e micronutrientes quando o volume de ingestão diária ultrapassa os 360 ml leva a que devam ser apenas utilizadas até à data da alta hospitalar ou até o RN atingir os 2 000gr, podendo, pontualmente, ser transitivamente seguidas pelas FI-PDF.

4) As **FI sem lactose** têm indicação terapêutica apenas em casos de galactosemia ou de déficite primário em lactase, não estando indicadas no tratamento da GEA em crianças adequadamente nutridas. A evicção da lactose da dieta em situações de déficite secundário à lactase não é suportada pela ESPGHAN.

5) Relativamente às **FI com especificações funcionais**, de referir que são frequentemente consideradas FI *standard*, muito embora algumas modificações introduzidas as coloquem necessariamente no grupo dos “Leites especiais”, alertando-se pois para a necessidade de conhecimento de causa e prudência na sua prescrição. De referir ainda que outras FI existentes no mercado apresentam as mesmas particularidades de composição, não recorrendo no entanto da alegação funcional.

6) As FI com **proteína de soja** não são uma fórmula *standard*, pelo que não são a primeira escolha para alimentar lactentes saudáveis. Não devem ser utilizadas em RN-PT e deverão ser entendidas como um produto terapêutico (pelo que alvo de prescrição médica) e utilizadas apenas em situações particulares que envolvam questões éticas (famílias *vegans*) ou, excepcionalmente (por questões económicas ou de aceitação), após os 6 meses de idade em casos de alergia à PLV e sempre após teste de tolerância prévio.

Bibliografia

- Rêgo C, Ribeiro L, Guerra A. Leites e fórmulas infantis : uma visão atualizada da realidade em Portugal. Acta Pediatr Port 2002 ; 33 : 257-74
- Codex Alimentarius: Codex Standard for Infant Formula. Codex Standard 72-1981. 1981 www.codexalimentarius.net/download/standards/288/CXS_072e.pdf
- United States Food and Drug Administration. (1998) United States Comments on the Proposed Draft Standard for Infant Formula, Codex Stan 72-1981, CX/NFSDU 98/7, CRD-16. Submitted at the 21st Session of the Codex. Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses: Berlin, Germany. September 21–25, 1998
- Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Fagundes Neto U, Gopalan S, Hernell O, Hock QS, Jirapinyo P, Lonnerdal B, Pencharz P, Pzyrembel H, Ramirez-Mayans J, Shamir R, Turck D, Yamashiro Y, Zong-Yi D. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2005; 41:584–599
- Decreto-Lei nº 217/2008 de 11 de Novembro. Diário da República, 1ª série – Nº 219- 11 de Novembro de 2008
- Decreto-Lei nº 74/2010 de 21 de Junho. Diário da República, 1ª série – Nº 118- 21 de Junho de 2010
- Directiva 2006/141/CE da Comissão de 22 de Dezembro de 2006. Jornal Oficial da União Europeia. 30.12.2006
- Directiva 2009/39/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Maio de 2009. Jornal Oficial da União Europeia. 20.5.2009
- Hernell O. Human milk vs cow’s milk and the evolution of infant formulas. In: “Milk and milk products in human nutrition”. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series. Pediatric Program. Volume 67, 2010 pp 3-6
- World Health Organization. (WHO) Thirty-Ninth World Health Assembly. Guidelines concerning the main health and socio-economic circumstances in which infants to be feed on breast-milk substitutes. Ed A39/8 Add.1; 1986
- Caroli AM, Chessea S, Ehrardt GJ. Invited review: milk protein polymorphisms in cattle: effect on animal breeding and human nutrition. J Dairy Sci 2009; 92: 5335-52
- Heck JM, van Velenberg HJF, Dijkstra J, van Hooijdonk ACM. Seasonal variation in dutch bovine raw milk composition. J Dairy Sci 2009; 92: 4745- 55
- Tao N, DePeters EJ, German JB. Variation in bovine milk oligosaccharides during early and middle lactation stages analyzed by high-performance liquid chromatography-chip/mass spectrometry. J Dairy Sci 2008; 92: 2991-3001
- Radbill S. Infant feeding through the ages. Clinical Pediatrics. 1981; 20(10):613–621.
- Turk D. Formula feeding. In Pediatric Nutrition in Practice. ed. B. Koletzko. Baser, Karger, 2008, pp 90-7
- Howie PW, Forsyth JS, Ogston S, et al. Protective effect of breast-feeding against infection. BMJ 1990; 300:11-6
- Fomon SJ. Nutrition of normal infants. New York: Decker, 1993
- Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-feed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING Study. Am J Clin Nutr 1993; 58: 152-61
- Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, et al. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. BMJ 1998; 316:21-5
- Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life: clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. Allergy 1990; 45: 587-96
- Fomon S. Infant feeding in the 20th century: Formula and beikost. The Journal of Nutrition. 2001;131(2):409S–420S
- ISRHML. Bibliographies of Scientific Papers on Human Milk and Lactation. www.isrhml.org
- Wolf JH. Low breastfeeding rates and public health in the United States. Am J Public Health 2003;93(12):2000–10
- Schack-Nielsen L, Michaelsen KF. Breast feeding and future health. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9: 289-96
- Horta BL, Bahal RB, Martines JC, Victora CG. Evidence of the long-term effects of breastfeeding: systematic Reviews and meta-analysis. Geneva WHO, 2007. Available as pdf at www.who.int/child-adolescent-health
- WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effects of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Lancet 2000;355: 451 -5
- Dewey KG, Peerson JM, Brown KH. Growth of breastfeeding infants deviates from current reference data: a pooled analysis data sets. World Health Organization Working Group on Infant Growth. Pediatrics 1995; 96: 495-503
- Koletzko B, Aggett PJ, Bindels JG, et al. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. Br J Nutr 1998; 80(suppl 1):S5-45
- Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Murano A, Wahn U, Aggett P. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Arch Dis Child 1999; 81:80-4
- Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that led to chronic disease. Am J Clin Nutr 1999; 69:179-97;
- Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. Arch Dis Child 1999;80:305-7

32. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T. Breast-feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 1999; 319 :147-50
33. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15; 8: CD003517. doi:10.1002/14651858.CD003517.pub2.review
34. Agostoni C, Buonocore G, Camielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellof M et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral Nutrient supply for preterm infants. Commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 85-91
35. Owen CG, Whincup PG, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* 2002; 110: 597-608
36. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease. Is there a unifying hypothesis? *The Lancet* 2004; 363: 1642-5
37. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1717-21
38. Owen CG, Martin RM, Whincup PG, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005; 115: 1367-77
39. Owen CG, Martin RM, Whincup PG, Smith GD, Cook DG. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1043 -54
40. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005; 331: 929-31
41. Martin RM, Patel R, Kramer MS, Guthrie L, Vilchuck K, Bogdanovich N, Sergeichick N et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth-factor-I at age 11.5 years. *JAMA* 2013; 309: 1005-13
42. ESPGHAN Committee on Nutrition. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Mihatsch W et al. Breast-feeding: a Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 112-25
43. Sandstrom O, Lonnerdal B, Graverholt G, Hernell O. Effects of alpha-lactalbumin enriched formula containing different concentrations of glycomacropptide on infant nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 921-8
44. Davidson LA, Lonnerdal B. Persistence of human milk proteins in the breast-feed infant. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 733-40
45. Lonnerdal B. Bioactive proteins in human milk: mechanisms of action. *J Pediatr* 2010; 156 (2 Suppl): S26-S30
46. Lonnerdal B, Lien L. Nutritional and physiologic significance of alpha-lactalbumin in infants. *Nutr Rev* 2003; 61:295-305
47. Lonnerdal B. Nutritional roles of lactoferrin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 293-7
48. Suzuki YA, Lopez V, Lonnerdal B. Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2560-75
49. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 279-303
50. Spitsberg VL. Bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *J Dairy Sci* 2005; 88: 2289-94
51. Life Sciences Research Office (LSRO). American Societies of Nutritional Sciences Assessment of Nutrient Requirements for Infant Formulas. *J Nutr* 1988; 128(sup): 2059S
52. Scientific Committee on Food. Health and Consumer Protection Directorate-General. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. Brussels, European Commission 2003; SCF/CS/NUT/IF/65 Final Report 2003
53. Aggett PJ, Agostoni C, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lefebvre HL, Michaelsen KF, Rigo J, Weaver LT. The Nutritional and Safety Assessment of Breast Milk Substitutes and Other Dietary Products for Infants: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2001; 32: 256-8
54. World Health Organization (WHO). Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life. Department of nutrition for health and development. Department of Child and Adolescent Health and Development. Genève, 2002
55. Commission of the European Communities. Commission Directive 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes. *Official J Eur Comm* 1999;L91/29:29-36.
56. Commission of the European Communities. Directive on infant formulae and follow on formulae. 91/321/EEC. *Official J Eur Comm* 1991;L175:35-49.
57. Committee on the Evaluation of the Addition of Ingredients New to Infant Formula: Comparing infant formulas with human milk. In: *Infant Formula: Evaluating the Safety of New Ingredients*. Washington, DC: The National Academies Press; 2004: 41-54
58. Codex Alimentarius: Understanding the Codex Alimentarius,ed 3. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/understanding/Understanding_EN.pdf.
59. Codex Alimentarius: Joint FAO / WHO Food Standards Program. Codex Alimentarius Commission. 13thSession. FAO Headquarters, Rome, July 2007. <http://www.codexalimentarius.net/download/report/684/al30REPe>
60. Nommsen L, Lovelady C, Heinig M et al. Determinants of energy, protein, lipid and lactose concentrations in human milk during the first 12 months of lactation: the DARLING study. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 457-65
61. Porto A, Oliveira L, Editores. Tabela de Composição de Alimentos. Lisboa: Centro de Segurança Alimentar e Nutrição. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; 2006
62. ESPGHAN Committee on Nutrition. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B et al. Complementary Feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99-110
63. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9
64. FAO/WHO/UNU Expert Consultation: Human Energy Requirements. Rome, World Health Organization, 2004
65. FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Energy and protein requirements: Report of a joint FAO/WHO/ONU Expert Consultation. World Health Organization Tech Rep Ser 1985; 724: 1-206
66. Butte N. Energy requirements of infants, children and adolescents. Koletzko B (ed). *Pediatric nutrition in practice*. Basel, Karger, 2008, pp 31-6
67. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board: Dietary Reference

- Intakes: Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Aminoacids. Washington, National Academies Press, 2002/2005
68. Pencharz P, Elango R. Protein. Nutritional needs. Koletzko B (ed). Pediatric Nutrition in Practice. Basel, Krager, 2008, pp 37-41
 69. Rêgo C. A diversificação alimentar. In: Guerra A ed. 7º Workshop Nestlé Nutrition. Alimentação e Nutrição nos primeiros anos de vida. Lisboa: Gráfica Europam, Lda; 2008; 73-97
 70. Comissão de Nutrição da SPP. Guerra A, Rêgo C, Silva D, Cordeiro Ferreira G, Mansilha H, Antunes H, Ferreira R. Alimentação e nutrição no lactente. Acta Pediatr Port 2012; 43(2): S17-40
 71. American Academy of Pediatrics. Recommendations for complementary feeding. Kleinman RE. Pediatrics 2000; 106: 1274
 72. Laurichesse H, Tauveron I, Gourdon F, Cormerais L, Champredon C, Charrier S, Rochon C et al. Threonine and Methionine Are Limiting Amino Acids for Protein Synthesis in Patients with AIDS. J Nutr 1998; 128: 1342-1348
 73. Koletzko B, von Kries R, Closa R et al. Can infant feeding choices modulate later besity risk? Am J Clin Nutr 2009; 89: 1502S-1508S
 74. Ziegler EE, Serfass RE, Nelson SE, Figueroa-Colón E, Edwards BB, Houk RS, Thompson JJ. Effect of low zinc intake on absorption and excretion of zinc by infants studied with 70Zn as extrinsic tag. J Nutr 1989; 119 (11): 1647-53
 75. Gunnel D. Can adult anthropometry be used as a biomarker for prenatal and childhood exposures? Int j Epidemiol 2002; 31: 390-4
 76. Martin RM, Holly JPM, Davey Smith G. Could associations between breastfeeding and insulin-like growth factors underlie associations of breast-feeding with adult chronic disease? The AVON Longitudinal Study of Parents and Children. Clin Endocrinol 2005, 62: 728-37
 77. Rogers I, Emmet P, Gunnell D and the ALSPAC Study Team: milk as a food for growth? The IGF link. Publ Health Nutr 2006; 9: 359-68
 78. Rogers I, Metcalfe C, Gunnell D. Insulin-like growth factor-I and growth in height, leg length and trunk length between ages 5 and 10 years. J Clin Endocrinol Metab 2006 b; 91: 2514-9
 79. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2y: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2009 b; 89: 1837-45
 80. Martin RM, Holly JPM, Gunnell D. Milk and linear growth: programming of the IGF-1 axis and implication for health in adulthood. In: Milk and milk products in human nutrition. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series. Pediatric Program Volume 67, 2010: 16-8
 81. Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. J Nutr 1998; 128: 401S-406S
 82. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. British Medical Journal, 1995, 311:171-174
 83. Barker DJP. Growth in utero and blood pressure levels in the next generation. Journal of Hypertension, 2000, 18:843-846.
 84. Barker DJP. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *British Medical Journal*, 2001, 323:1273-1276.
 85. World Health Organization. Programming of chronic disease by impaired fetal nutrition: evidence and implications for policy and intervention strategies. Geneva, World Health Organization, 2002 (documents WHO/NHD/02.3 and WHO/NPH/02.1).
 86. World Health Organisation (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO technical report services 916. Geneve: 2003
 87. Singhal A, Wells J, Cole T, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? Am J Clin Nutr 2003;77:726-30
 88. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow-up study of nutrition and growth from 10 mo to 8 y of age. Int J Obes 1995; 19: 573-8
 89. Dewey KG, Beaton G, Fjeld C. Protein requirements of infants and children. Eur j Clin Nutr 1996; 50 (suppl 1): S119-147
 90. Rigo J. Protein and energy requirements in infancy and childhood. Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program, vol 58. Ed. Jacques Rigo, Ekhard E. Ziegler. 2006
 91. Gunther ALB, Remer T, Kroke A, Buyken E. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7y of age? Am J Clin Nutr 2007; 86: 1765-5
 92. Molgaard C, Larnkjoer A, Arnberg K, Michaelsen KF. Milk and growth in children: the effects of whey and casein. In: Milk and milk products in human nutrition. Nestlé Nutrition Institute Workshops Series. Pediatric Program. Ed: Roger A. Clemens, Olle Hernnell, Kim F Michaelsen 2010, Volume 67:13-15
 93. Heine WE, Radke M, Hutzke KD, Peters E, Kundt G. Alpha-lactalbumin-enriched low-protein infant formulas: a comparison to breast milk feeding. Acta Pediatr 1996; 85: 1024-8
 94. Lien EL, Davis AM, Euler AR, Multicenter Study Group. Growth and safety in term infants fed reduced-protein formula with added bovine alpha-lactalbumin. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 170-6
 95. Rähä N, Fazzolari-Nesci A, Cajazzo C. Whey predominant, whey modified infant formula with protein/energy ratio of 1.8g/100kcal: adequate and safe for term infants from birth to four months. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 275-81
 96. Davis AM, Harris BJ, Lien EL et al. Alpha-lactalbumin rich infant formula fed to healthy term infants in a multicenter study: plasma essential amino acids and gastrointestinal tolerance. Eur J Clin Nutr 2008; 11: 1294-1301
 97. Trabulsi J, Capeding R, Lebumfacil J, Ramanujam K, Feng P, McSweeney S et al. Effect of an α -lactalbumin-enriched infant formula with lower protein on growth. Eur J Clin Nutr 2011; 65: 167-74
 98. Dupont C, Riverp M, Grillon C, Belaroussi N, Kalindiian A, Marin V. Alpha-lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. Eur J Clin Nutr 2010; 64: 765-7
 99. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. Am J Clin Nutr 2003; 77 (suppl): 1537S-43S
 100. Lonnerdal B, Lien EL. Nutritional and physiologic significance of alphas-lactalbumin in infants. Nutr Rev 2003; 61: 295-305
 101. Heine WE. The significance of tryptophan in infant nutrition. Adv Exp Med Biol. 1999;467: 705-710.
 102. Brodbeck U, Denton WL, Tanahashi N, Ebner KE. The isolation and identification of the B protein of lactose syntetase as α -lactalbumin. J Biol Chem 1967; 242:1391-7
 103. Madureira AR, Pereira CI, Gomes AMP, Pintado ME, Malcata FX. Bovine wey proteins-overview on their main biological properties. Food Reg Int 2007; 40: 1197-211
 104. Saint-Sauveur D, Gauthier SF, Boutin Y, Montoni A. Immunomodulating properties of a wey protein isolate, its enzymatic digest and peptide fractions. Int Dairy J 2008; 18: 260-70

105. Cubero J, Valero V, Sánchez J, Rivero M, Parvez H, Rodríguez AB, Barriga C. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro Endocrinology Letters* 2005; 26(6):657-61
106. Markus CR, Olivier B, de Haan EH. Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):1051-1056.
107. Cubero J, Narciso D, Terrón MP, Rial R, Esteban S, Rivero M, Parvez H, Rodríguez AB, Barriga C. Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle. *Neuroendocrinology Letter* 2007; 28(4): 360-36
108. Ziegler EE. Protein Requirements in infancy. *Infant Formula: closer to the reference*. Ed Niels C.R. Raiha and Firmino F Rubaltelli. Nestlé Nutrition Workshop Series. Pediatric Program, vol.47 Supplement. Nestec Ltd, Vevey/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002
109. FAO/WHO Report of a Joint Expert Consultation (1994): Fats and Oils in Human Nutrition. FAO Food and Nutrition Paper No 57. Rome, Food and Agricultural Organization, 1994, pp 49-55
110. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Bohles H, Campoy C, Cetin I et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008; 36: 5-114
111. Department of Health and Human Services and Department of Agriculture. *Dietary Guidelines for Americans 2005*, chapter 6 fats. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/>.
112. Akabas SR, Deckelbaum SJ. Summary of a workshop on n-3 fatty acids: current status of recommendations and future directions. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl): S1536- 8
113. Arterburn LM, Bailey Hall E, Oken H. Distribution, interconversion and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl): S1467-76
114. Oh R. Practical applications of fish oil (omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 28-36
115. Mena P, Uauy R. Fats. Nutritional needs. Koletzko B (ed). *Pediatric Nutrition in Practice*. Basel, Karger, 2008, pp 47-51
116. Agget PJ, Haschke F, Heine W. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *ESPGHAN Committee on Nutrition. Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 887-896
117. Kien CL. Digestion, absorption and fermentation of carbohydrates in the newborn. *Clin Perinatol* 1996; 23: 211-28
118. Kien CL, Heitlinger LA, Li BU, Murray RD. Digestion, absorption and fermentation of carbohydrates. *Semin Perinatol* 1989; 13: 78-87
119. Englyst KN, Englyst HN. Carbohydrate bioavailability. *Br J Nutr* 2005; 94: 1-11
120. Klein CJ. Nutrient Requirements For Preterm Infant Formulas. *J Nutr* 2002; 132(4):S1395-1577
121. Recommended Dietary Allowances. 10th Edition. Subcommittee on the tenth Edition of the RDAs. Food and Nutrition Board. Commission on Life Sciences. National Research Council. National Academy Press. Washington, D.C. 1989
122. Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. *European Food Safety Authority*, 2006
123. European Commission Scientific Committee on Food. Opinion on certain additives for use in infants and young children in good health and in foods for specific medical purposes for infants and young children [expressed on 21 March 1997 and amended on 13 June 1997]. Brussels: European Commission; 2000.
124. Kalmal-Edin A, Appelquist LA. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids* 1996; 31:671-701
125. Traber M, Siess H. Vitamin E in humans: Demand and delivery. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:321-41
126. Siess H. *Oxidative stress*. London: Academic Press, 1991
127. ESPGHAN Committee on Nutrition. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:887-96
128. ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J et al. Supplementation of N-3 LCPUFA to the diet of children older than 2 years: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 2-10
129. ESPGHAN Committee on Nutrition. A Position Paper of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Comment on the Vitamin E Content in Infant Formulas, Follow-On Formulas, and Formulas for Low Birth Weight Infants. *J Pediatr Gastr Nutr* 1998; 26: 351-2
130. Koletzko B, Decsi T, Sawatzki G. Vitamin E status of low birth-weight infants fed formula enriched with long-chain polyunsaturated fatty acids. *Int J Vitam Nutr Res* 1995; 65:101-4
131. Decsi T, Koletzko B. Growth, fatty acid composition of plasma lipid classes, and plasma retinol and α -tocopherol concentrations in full-term infants fed formula enriched with α -6 and α -3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr* 1995; 84:725-732
132. Muggli R. Dietary fish oils increase the requirement for vitamin E in humans. In: Chandler RK, ed. *Health effects of fish and fish oils*. St. Johns, Newfoundland: Arts Biomed, 1989:201-10
133. Nair PP, Judd JT, Berlin E, et al. Dietary fish-oil induced changes in the distribution of α -tocopherol, retinol and beta-carotene in plasma, red blood cells, and platelets: Modulation by vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:98-102;
134. Alexander DW, McGuire SO, Cassity NA, Gritschke KL. Fish oils lower rat plasma and hepatic, but not immune cell α -tocopherol concentration. *J Nutr* 1995;124:2640-9
135. Socha P, Koletzko B, Pawlowska J, Prószczyńska K, Socha J. Treatment of cholestatic children with water soluble vitamin E (α -tocopheryl polyethylene glycol succinate): Effects on serum vitamin E, lipid peroxides and polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:189-93
136. Muggli R. Physiological requirements of vitamin E as a function of the amount and type of polyunsaturated fatty acid. In: Galli C, Simopoulos AP, Tremoli E, eds. *Fatty acids and lipids: Biological aspects*. Basel: Karger, 1994:166-8
137. Levander O. Selenium requirements as discussed in the 1996 joint FAO/IAE/WHO expert consultation on trace elements in human nutrition. *Biomed Environ Sci* 1997; 10: 214-9
138. Velaphi S. Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants. *S Afr J Clin Nutr* 2011; 24 (3):S27-S31
139. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Soy protein infant formulae and follow-on formulas. A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 352-61
140. Smith AM, Chen LW, Thomas MR. Selenate fortification improves selenium status of term infants fed soy formula. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 44-7

141. ESPGHAN Committee on Nutrition: Aggett P, Agostoni C, Axelsson I, Curtis MD, Goulet O, Hemell O, Koletzko B et al. Feeding preterm infants after hospital discharge. A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 596-603
142. Dallman PR. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Fomon SJ, Zlotkin SJ, eds. *Nutritional Anemias*. Nestlé Nutrition Workshop Series. 1992; 30:29-38
143. Ruiz S, Walter T, Pérez H, et al. Effect of early iron deficiency on the rat parietal associate cortex. *Intern J Neurosci* 1984; 23:161-8;
144. Dobbing J. Vulnerable periods in the developing brain. In: J Dobbing, ed. *Brain, Behavior, and Iron in the Infant Diet*. London: Springer Verlag; 1990:1-7;
145. Lozoff B. Has iron deficiency been shown to cause altered behavior in infants? In: Dobbing J, ed. *Brain, Behavior and Iron in the Infant Diet*. London: Springer Verlag; 1990:107-31;
146. Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Effects of extended oral-iron therapy on infant developmental test scores. *J Pediatr* 1996; 129:383-9
147. Lozoff B, Jimenez E, Wolf A. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325: 687-94
148. Lozoff B, Beard J, Connor J et al. Long-lasting neural and behavioural effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006; 64: 34-91
149. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull* 2007; 28: S560-S571
150. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, Smith JB. Iron-Fortified vs Low-Iron Infant Formula Developmental Outcome at 10 Years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 7: 11-17
151. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, et al. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986; 61:849-57;
152. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; 341:1-4
153. Lukowski AF, Koss M, Burden ML, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci* 2010; 13: 54-70
154. Saarinen UM, Sjimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of sérum ferritin. *J Pediatr* 1977; 91: 36-9
155. Saarinen UM, Siime MA. Iron absorption from breast milk, cow's milk, and iron-supplemented formula: an opportunistic use of changes in total body iron determined by hemoglobin, ferritin and body weight in 132 infants. *Pediatr Res* 1979; 13: 143-7
156. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Iron fortification of infant formula. *Pediatrics* 1999; 104: 119-23
157. Domellof M, Lonnerdal B, Abrams SA, Hernell O. Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements and complementary foods. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 198-204
158. ACC/SCN, IFPRI. Fourth report on the world nutrition situation. *SCC/SCN Geneva* 2000:21-27
159. Hernell O, Lönnerdal B. Iron requirements and prevalence of iron deficiency in term infants during the first 6 months of life. In: Hallberg L, Asp N-G, eds. *Iron Nutrition in Health and Disease* 1996. London: John Libbey; 1996:129-36
160. Antunes H. Anemia por deficiência em ferro no lactente – avaliação prospectiva das repercussões neurocomportamentais. Tese de Doutoramento pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. 2004
161. Olivares M, Walter T, Hertrampf E, Pizarro F. Anaemia and iron deficiency disease in children. *Br Med Bull* 1999; 55: 534-43
162. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk policy statment. *Pediatrics* 2012; 129: e827- e 841
163. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson J-L, Goulet O, Hernell O, Koletzko B et al. Iron Metabolism and Requirements in Early Childhood: Do We Know Enough?: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastrol Nutr* 2002; 34: 337- 45
164. Baker R, Greer F and The Committee on Nutrition. Clinical Report diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126: 1040-50
165. Svanberg B, Arvidsson B, Björn-Rasmussen E, et al. Dietary iron absorption in pregnancy. A longitudinal study with repeated measurements of non-haem iron absorption from a whole diet. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975;48:43-68
166. Hurrell R, Juillerat M, Reddy M et al. Soy protein, phytate and iron absorption in human. *Am J CLin Nutr* 1992; 56: 573-8
167. Weinberg J, Brett LP, Levine S, et al. Long-term effects of early iron deficiency on consummatory behaviour in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 4:447-53;
168. Danesh J, Appleby P, Coronary heart disease and iron status: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 1999;99:852-4
169. Department of Health: Nutrition and Bone Health with Particular Reference to Calcium and Vitamin D. Report of the Subgroup on Bone Health, Working Group on the Nutritional Status of the Population of the Committee on Medical Aspects of the Food Nutrition Policy. London, The Stationery Office, 1998
170. Sommerburg O, Meissner K, Nelle M, Lenhartz H, Leichsenring M. Carotenoid supply in breast-fed and formula-fed neonates. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 86-90
171. Maldonado J, Navarro J, Narbona E, Gil A. The influence of dietary nucleotides on humoral and cell immunity in the neonate and lactating infant. *Early Hum Dev* 2001; 65 Suppl: S69-74
172. Cordle CT, Winship TR, Schaller JP, Thomas DJ, Buck RH, Ostrom KM, Jacobs JR, Blatter MM, Cho S, Gooch WM 3rd, Pickering LK. Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year: part 2: immune cell populations. *J Pediatr Gastroentero Nutr* 2002; 34: 145-53
173. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, Winship TR, Paule CL, Hilty MD. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998; 101: 242-9
174. Morillas J, Molto L, Robles R, Gil A, Sanchez-Pozo A. Lipoprotein changes in small-for-gestational-age infants fed nucleotide-supplemented milk formula. *Acta Pediatr* 1994; 83: 481-5
175. Axelsson I, Flodmark CE, Raiha N, Tacconi M, Visenti M, Minoli I, Moro G, Warm A. The influence of dietary nucleotides on erythrocyte membrane fatty acids and plasma lipids in preterm infants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 539-444
176. de Lucchi C, Pita ML, Faus MJ, Molina JÁ, Uauy R, Gil A. Effects of dietary nucleotides on the fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 568-74

177. Koletzko B, Rodriguez-Palmero M. Polyunsaturated fatty acids in human milk and their role in early infant development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999; 4: 269-84
178. Ogunleye A, Fakoya A, Niizeki S et al. Fatty acid composition of breast milk from Nigerian and Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1991; 37: 435-42
179. Wang L, Shimizu Y, Kaneko S et al. Comparison of the fatty acid composition of total lipids and phospholipids in breast milk from Japanese women. *Pediatr Int* 2000; 42: 14-20
180. Makrides M, Gibson R, Udell T et al. Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1094-101
181. Eilander A, Hundscheid DC, Osendarp SJ, Transler C, Zock PL. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development through childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 76: 189-203
182. Simmer K, Patole S, Rao S. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 Jan 23; CDO00376
183. Schulzke SM, Patole SK, Simmer K. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2008; 2:cD000375
184. Hoffman DR, Boettcher JÁ, Diersen-Schade DA. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexanoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leuko Essent Fatty Acids* 2009; 81: 151-8
185. Scholtens PA, Alliet P, Raes M, et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr* 2008; 138: 1141-7
186. Barr RG, Kramer MS, Boisjoly C, et al. Parental diary of infant cry and fuss behaviour. *Arch Dis Child* 1988; 63, 380-387
187. Roze J-C, Barbarot S, Butel M-J, Kapel N, A-J Waligora-Dupriet5, De Montgolfier I, Leblanc M, Godon N, Soulaïnes P, Darmaun D, Rivero M, Dupont C. An a-lactalbumin-enriched and symbiotic-supplemented v. a standard infant formula: a multicentre, double-blind, randomised trial. *British Journal of Nutrition*, 2011; 1- 7
188. Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 36-42
189. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B et al. Dose-related bifidogenic effects of galacto- fructooligosaccharides in formula-feed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 291-5
190. Laiho K, Hoppu U, Ouwehand AC, et al. Probiotics: on-going research on atopic individuals. *Br J Nutr* 2002; 88, Suppl. 1, S19-S27
191. Schmelzle H, Wirth S, Skopnik H, Radke M, Knol J, Bocker HM et al. Randomized double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high palmitic acid level and nondigestible oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 343-51
192. Euler AR, Mitchell DK, Kline R, Pickering LK. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 157-64
193. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91: 814-9
194. Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action and practical aspects. *Nutr Clin Practice* 2007; 22: 351- 65
195. Arslanoglu S, Moro G, Boehm GE. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula feed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr* 2007; 137: 2420-4
196. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008; 138: 1091-5
197. Thomas DW, Greer FR and Committee on Nutrition: Section on Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. American Academy of Pediatrics. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217 - 31
198. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010; 104, Suppl. 2, S1-63
199. Veereman-Wauters G, Staelens S, Van de Broek H, Plaskie K, Wesling F, Roger LC et al. Physiological and bifidogenic effects of prebiotic supplements in infant formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 763-71
200. Vitoria I. Oligosacáridos en nutrición infantil: fórmula infantil, alimentación complementaria y del adolescente. *Acta Pediatr Esp* 2007; 65(4): 175-9
201. Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, Schmitt J, Boehm G, Dehlink E et al. Prebiotic oligosaccharides: in vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1179-88
202. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature Rev Gastroent Hepatol* 2010; 7: 503-14
203. Bellisle R, Diplock AT, Hornstra G et al. Functional food science in Europe. *Br J Nutr* 1998; 80 (suppl): S3-193;
204. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of human colonic microflora: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12
205. ESPGHAN Committee on Nutrition: Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, Piescik M et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 238-50
206. Kunz C, Rodrigues M, Koletzko B et al. Nutritional and biochemical properties of human milk. part I. General aspects, proteins and carbohydrates. *Clin Perinatol* 1999; 26: 307-33
207. Kunz C, Rudloff S, Baier W et al. Oligosaccharides in human milk: structural, functional and metabolic aspects. *Ann Rev Nutr* 2000; 20: 699-722
208. Engfer MB, Stahl B, Finke B et al. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolyses in the upper gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1589-96
209. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis JJW et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 465-73
210. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-

- term neonates – a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 755-64
211. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991; 32: 489-92
212. Langhendries JP, Detry J, Van Hees J et al. Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 21: 177-81
213. Heine WE, Mohr C, Wutzke KD. Host-microflora correlations in infant nutrition. *Prog Food Nutr Sci* 1992; 16: 181-97
214. Heikkilä MP, Saris PEJ. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol* 2003; 95: 471-8
215. Penders J, Thijs C, Vek C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21
216. Kligler B, Hanaway PP, Cohn A. Probiotics in children. *Pediatr Clin N Am* 2007; 54: 949-67
217. Martin R, Heilig GH, Zoetendal EG, Smith H, Rodriguez JM. Diversity of the *Lactobacillus* group in breast milk and vagina of healthy women and the potential role in the colonization of the infant gut. *J Appl Microbiol* 2007; 103: 2638-44
218. Abrahamsson TR, Sinkiewicz G, Jakobsson T, Fredrikson M, Björkstén B. Probiotic *Lactobacilli* in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 349-54
219. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84
220. Chen CC, Kong MS, Lai MW, Chao HC, Chang KW, Chen SY, Huang YC et al. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(2):135-8
221. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infectious Diseases* 2002; 15: 501-6
222. Santosa S, Farnworth E, Jones P. Probiotics and their potential health claims. *Nutr Rev* 2006; 64: 265-74
223. Burcelin R, Luche E, Serino M, Amar J. The gut microbiota ecology: a new opportunity for the treatment of metabolic diseases?? *Front Biosci* 2009; 14: 5107-17
224. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Holskstra JH, Shamir S, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Disease. Evidence-based guidelines for the management of gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: S81- S184
225. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live acid bacteria. Available at: www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf. Accessed October 1, 2010
226. Carnielli VP, Luijckendijk IH, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degennhart HJ, Sauer PJ. Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas. Effects on fat, fatty acid and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 553-60
227. ESPGAN Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition II. Recommendations for the composition of follow-up formula and beikost. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: (Suppl 287)
228. ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on the composition of cow's milk based follow-up formulas. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 250-4
229. Martinez JA, Ryan AS, Malec DL. Nutrient intakes of American infants and children fed cow's milk or infant formula. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1010-8
230. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. The use of whole cow's milk in infancy. *Pediatrics* 1992; 89:1105-9
231. Agostoni C, Turck D. Is cow's milk harmful to a child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 594-600
232. Hope C, Molgaard C, Thomsen BL et al. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10y-old Danish children. *Am J Nutr* 2004; 79: 494-501
233. Larnkjær A, Ingstrup HK, Schack-Nielsen L et al. Early programming of the IGF1 axis: negative association between IGF-1 in infancy and late adolescence in a 17-year longitudinal follow-up study of healthy subjects. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19: 82-86
234. Maldonado Lozano J, Baro L, Ramirez-Tortosa MC et al. Intake of iron-supplemented milk formula as a preventive measure to avoid low iron status in 1-3 years-olds. *Ann Paediatr* 2007; 66: 591-6
235. Ghisolfi J. Place of milks in the course of food diversification in infants and juvenile children in France. *Arch Pediatr* 2010; 17(suppl 5): S195-8
236. Golding J, Emmet P, Rogers I. Eczema, asthma and allergy. *Early Hum Dev* 1997; 49: S121-S130
237. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breastfeeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139: 261-6
238. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520-7
239. Snijders BEP, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I et al. Breastfeeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status in the first 2 years of life (KOALA Study). *J Pediatr* 2007; 151: 347-51
240. Midodzi WK, Roew BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. *J Asthma* 2010; 47: 7-13
241. Oddy W, Holt P, Sly P, Read A, Landau L, Stanley F et al. Association between breast feeding and asthma in 6 years old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; 319: 815-9; 8-14
242. Mimouni BA, Mimouni D, Mimouni M, Gladevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr* 2002; 91: 275-9
243. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO et al. Long-term relation between breastfeeding and the development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-7
244. Mührshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 671-9
245. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Tri-

- kalinos T, Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 153: 1-186
246. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S et al. Promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA* 2001; 285: 413-20
247. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *IMAJ* 2012; 14: 57-61
248. Kramer MS. Breastfeeding and allergy: the evidence. *Ann Nutr Metab* 2011; 59 (suppl): 20-26
249. Prescott S, Nowak-Węgrzyn AA. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab* 2011; 59 (suppl 1): 28-42
250. Dupont C. Food allergy: recent advances in pathophysiology and diagnosis. *Ann Nutr Metab* 2011; 59 (suppl 1): 8-18
251. Martinez JA, Ballew MP. Infant formulas. *Pediatr Rev* 2011; 32: 179-89
252. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional intervention on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91
253. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic Infant Formulas. *Pediatrics* 2000; 106: 346-9
254. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolysed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 423-37
255. Pieldenner J, Belli D, Dupont C, Hascke F, Iskedjian M, Nevot FS, Szajewska H et al. Partially hydrolyzed 100% whey based infant formula and the prevention of atopic dermatitis. Comparative pharmacoeconomic analyses. *Ann Nutr Metab* 2011; 59: 44-52
256. Mertens J, Stephanie Stock, Lungen M, Berg A, Kramer U, Pittroff F et al. Is prevention of atopic eczema with hydrolyzed formulas cost-effective? A health economic evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 597-604
257. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic diseases in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 360-5.e4
258. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, Koletzko S et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442-7.
259. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U et al. for the GINIplus study group. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 50091-6749(13)00083-3. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.006 [Epub ahead of print]
260. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 422-30
261. Haschke F. Effect of partially hydrolyzed whey infant formula and prolonged breast-feeding on the risk of allergic disease in high-risk children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 688-9; author reply 689
262. Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Koletzko B. German infant nutritional intervention study group. No reason to change the current guidelines on allergy prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011[Epub ahead of print]PubMed PMID:22035876
263. Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schander-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 640-44
264. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr* 1986; 109: 270-6
265. Lee SK, Kniker WT, Cook CD, Heiner DC. Cow's milk-induced pulmonary disease in children. *Adv Pediatr* 1978; 25: 39-57
266. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance: clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975; 50: 351-6
267. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathological aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 22-6
268. Powell GK. Milk and soy-induced enterocolitis of infancy: clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 1978; 93: 553-60
269. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JÁ, Sampson HÁ. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino-acid based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503-12
270. Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, Gubels JW, van Eijk JTM, van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatment for infantile colic: systematic review. *Br Med J* 1998; 316: 1563-9
271. Szajewska H, Albrecht P, Stoitiska B, Prochowska A, Gawecka A, Laszkowska-Klita T. Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas: the effect on growth rate, protein metabolism indices and plasma amino-acid concentrations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 303-9
272. Decsi T, Veitl V, Szasz M, Pinter Z, Mehes K. Plasma amino acid concentrations in healthy full-term infants fed hydrolyzed infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 62-7
273. McLeish CM, MacDonald A, Booth IW. Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cow's milk. *Arch Dis Child* 1995; 73: 211-5
274. de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont CC. Allergy to extensively hydrolysed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino-acid based formula. *J Pediatr* 1997; 131: 744-7
275. de Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolysed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr* 2000; 136: 119-20
276. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 808-22
277. Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987; 110: 181-6
278. Lorente BF, Minana IV, Serra JD. Indicaciones para las fórmulas lácteas especiales: fórmulas para problemas "menores", fórmulas sin lactosa e fórmulas de proteína de soja. *Acta Paediatr Esp* 2009; 67: 333-7
279. Bosscher D, van Caillie-Bertrand M, van Dyck K, Roberecht H, Van Cauwenbergh R. Thickening infant formula with digestible and indigestible carbohydrate: availability of calcium, iron and zinc in vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 373-8.

280. Bosser D, Lu Z, Janssens G, Van Caillie-Bertrand M, Robberecht H, De Rycke H, De Wilde R, Deelstra H. In vivo availability of zinc from infant foods with increasing phytic acid content. *Br J Nutr* 2001; 86: 241-7
281. Carre JJ. Management of gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1985;60:71-5
282. Southon S, Gee JM, Johnson IT. The effect of dietary protein source and guar gum on gastrointestinal growth and enteroglucagon secretion in the rat. *Br J Nutr* 1987;58:65-72
283. Fuessl HS, Williams G, Adrian TE, et al. Guar sprinkled on food: effect on glycaemic control, plasma lipids and gut hormones in non-insulin dependent diabetic patients. *Diabet Med* 1987;4:463-8
284. Johnson IT, Gee JM. Gastrointestinal adaptation in response to soluble non-available polysaccharides in the rat. *Br J Nutr* 1986;55:497-505.
285. Johnson IT, Gee JM. Inhibitory effect of guar gum on the intestinal absorption of glucose in vitro. *Proc Nutr Soc* 1980;39:52A
286. Harmuth HA, Meier PA, Leitzmann C. Der Einfluss von Johannisbrotkermelmehl auf die Resorption von Mineralstoffen und Spurenelementen beim Menschen [Effect of carob bean flour on the resorption of minerals and trace elements in man]. *Z Ernährungswiss* 1982;21:202-13
287. Savino F, Muratore MC, Silvestro L, et al. Allergy to carob gum in an infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:475-6
288. FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series No. 16. Twenty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization; 1981
289. Vohra P, Shariff G, Kratzer FH. Growth inhibitory effect of some gums and pectin for *Tribolium castaneum* larvae, chickens and Japanese quail. *Nutr Rep Int* 2000;19:463-0
290. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. Working Group of the European Society of Paediatric Gastro-enterology and Nutrition (ESPGAN). *Eur J Pediatr* 1993;152:704-11.
291. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, et al. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation-recommendations of a working party. *Eur J Pediatr* 1997;156:343-57
292. Vandenplas Y, Sacre L. Milk-thickening agents as a treatment for gastroesophageal reflux [published erratum appears in *Clin Pediatr (Phila)* 1987;26:148]. *Clin Pediatr (Phila)* 1987;26:66-8
293. Bailey DJ, Andres JM, Danek GD, et al. Lack of efficacy of thickened feeding as treatment for gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987;110:187-9.
294. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008; 122: 1 268-77
295. Vandenplas Y, Hachimi IS, Casteels A, et al. A clinical trial with an "antiregurgitation" formula. *Eur J Pediatr* 1994;153:419-23
296. Grealley P, Hampton FJ, MacFadyen UM, et al. Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1992;67:618-21
297. Aggett PJ, Agostoni C, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber H, Michaelsen KF, Milla P et al. Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: a Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastro Nutr* 2002; 34: 496-8
298. Ballabriga A, Moya M, Bueno M, Cornellá J, Dalmau J, Doménech R. Indicaciones de las fórmulas antiregurgitación. Comité de Nutrición de la AEP. *Na Esp Pediatr* 2000; 52: 369 -71
299. Agostoni C. Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr* 2004; 93: 456
300. Singhal A, Fewtrell M, Cole T, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *The Lancet* 2003; 361: 1089-1097
301. Lucas A. Long-Term Programming Effects of Early Nutrition — Implications for the Preterm Infant. *Journal of Perinatology* 2005; 25: S2–S6
302. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatrics International* 2008; 50: 70-5
303. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, Morlacchi L et al. Rapid Recovery of Fat Mass in Small for Gestational Age Preterm Infants after Term. *PLoS ONE* 2011; 6(1): e14489. doi:10.1371/journal.pone.0014489
304. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher H, Largo R. Postnatal Growth in VLBW Infants: Significant Association with Neurodevelopmental Outcome. *J Pediatr* 2003; 143: 163–170
305. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003; 112: 30–38.
306. Willemssen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 452–458
307. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2153–2158.
308. Roggero P, Gianni ML, Orsi A, Piemontese P, Amato O, et al. Neonatal period: body composition changes in breast-fed full-term newborns. *Neonatology* 2010; 97: 139–143.
309. Lapillone A, Griffin JJ. Feeding Preterm Infants Today for Later Metabolic and Cardiovascular Outcomes. *J Pediatr* 2013; 162: S7-S16
310. Fanaro S, Ballardini E, Vigi V. Different pre-term formulas for different preterm infants. *Early Hum Develop* 2010; 86 (suppl): 27-31
311. Wiedmeier JE, Joss-Moore LA, Lane RH, Neu J. Early postnatal nutrition and programming of the preterm neonate. *Nutr Rev* 2011;69(2):76-82.
312. Rocha G, Guerra P, Guerra A, Guimarães H. Avaliação Nutricional do Recém-nascido de Muito Baixo Peso. *Arq Med* 2004; 18: 108 – 14
313. Rocha G, Hermida L, Guerra A, Guimarães H. Nutrição do Recém-nascido de Muito Baixo Peso e Atraso de Crescimento Extra-uterino. *Acta Ped Port* 2005; 36: 133 – 9
314. Tsang R. Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical application. 2nd ed. 2005, Cincinnati: Digital Educ Publ. 1-427
315. Life Sciences Research Office. Nutrient Requirements for Preterm Infant Formulas. *J Nutr* 2002; 132: 1395S- 1577S
316. van Goudoever JB, Sulkers EJ, Lafeber HN, Saver PJJ. Short-term growth and substrate use in very-low-birth weight infants fed formulas with different energy contents. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(3):816-21
317. Kashyap S, Forsyth M, Zucker C, Ramakrishnan R, Dell RB, Heird

- WC. Effects of varying protein and energy intakes on growth and metabolic response in low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 1986; 108(6): 955-63.
318. Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Zucker C, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *Journal of Pediatrics* 1988; 113 (4):713-21.
319. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002971
320. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L. Role of human milk in extremely low birth weight infants risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009; 29: 57-61
321. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125: 921-30
322. Alfaleh K, Anabrees J, Basseler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD005496
323. Lin HC, Hsu CH, Chen HL. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122: 693
324. Chou IC, Kuo HT, Chang JS. Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. *J Pediatr* 2010; 156: 393
325. Soll RF. Probiotics: are we ready for routine use? *Pediatrics* 2010; 125: 1071
326. Neu J. Routine probiotics for premature infants: let`s be careful! *J Pediatr* 2011; 158: 672
327. Millar M, Wilks M, Fleming P, Costeloe K. Should the use of probiotics in the preterm be routine? *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F70
328. Schanler RJ. Preventing of necrotizing enterocolitis in newborns. www.uptodate.com, 2013
329. Henderson G, Fahey T, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD004696
330. Szajewska H, Hoekstra JH, Sandhu B, Working Group on acute diarrhoea of the ESPGHAN. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 522-7
331. Heyman MB. Committee on Nutrition AAP. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1 279-86
332. Scientific Committee on Food. Additional Statement on the use of resistant short chain carbohydrates (oligofrutose and oligogalactose) in infant formulae and on follow-on formulae. Presentado el 13 de diciembre de 2001
333. Ziegler E, Vanderhoof JÁ, Petschow B, Mitmesser SH, Stolz SL, Harris CL et al. Term infants fed formula supplemented and have soft stools similar to those reported for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44 (3): 359-64
334. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL. The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20:81-90
335. Chao HC, Vanderplas Y. Therapeutic effect of Novalac-IT in infants with constipation. *Nutrition* 2007; 23 (6): 469-73
336. Bongers ME, De Lorijn F, Reitsma JB, Groeneberg M, Taminiau JÁ, Benninga MA. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized crossover trial. *Nutr J* 2007; 6:8
337. Bedate P, Lopez MJ, Espin B. Estreñimiento y encopresis. En: Sociedad Espanola de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrition, ed. Tratamiento en gastroenterologia, hepatologia e nutricion pediátrica, 2ª ed. Madrid: Ergon, 2008; 209-17
338. Fonatine JL. Indications et contre-indications des produits dietétiques infantiles. *Réal Pediatr* 1996; 31: 15-8
339. Ricour C, Chisolfi J, Putet G, Goulet O. *Traité de nutrition pediatrique*. Maloine, Paris 1993
340. Polo P, Caballero S, Alvarez T. Revision sistemática: tratamiento nutricional del cólico del lactante. *Acta Pediatr Esp* 2008; 66 (6): 261-7
341. Dalmau J. Formulas especiales para lactantes. *An Esp Pediatr* 2001; 45: 157-9
342. Savino F, Cresi F, Maccario S, Cavallo F, Dalmaso P, Fanaro S et al. "Minor" feeding problems during the first month of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galactooligosaccharides. *Acta Pdediatr* 2003; 91 Supl: 86-90
343. Zung A, Glaser T, Kerem Z, Zadik Z. Breast development in the first 2 years of life: an association with soy-based formulas. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 191-5
344. Bhatia J, Greer F, Committee on Nutrition. American Academy Pediatrics. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008; 121: 1 062 - 8
345. Lasekan JB, Koo WWK, Walters J. Growth, tolerance and biochemical measures in healthy infants fed a partially hydrolysed rice protein-based formula: a randomized, blinded, prospective trial. *J Am Col Nutr* 2006; 25:12-9