

Leites e Fórmulas Infantis: Uma Visão Actualizada da Realidade em Portugal

CARLA REGO, LAURA RIBEIRO, ANTÓNIO GUERRA

*Unidade de Nutrição – Serviço de Pediatria
Departamento de Pediatria do H. S. João
Faculdade de Medicina do Porto*

Resumo

O leite materno constitui o alimento ideal nos primeiros meses de vida, sendo a sua composição um guia importante para a elaboração das fórmulas suas substitutas, muito embora a grosseira similaridade não seja, por si só, um indicador de segurança nutricional para os lactentes. No entanto, quando não é possível o aleitamento materno, dispomos no mercado português de uma variada oferta de leites e fórmulas.

Todos os leites e fórmulas têm uma composição relativa em macro e micro-nutrientes que respeita os valores mínimos e máximos recomendados pela União Europeia, registando-se nos últimos anos algumas modificações e mesmo novas recomendações relativamente a alguns nutrientes.

É objectivo do presente trabalho fornecer uma informação qualitativa, ainda que não exaustiva, referente aos numerosos leites e fórmulas infantis disponíveis no mercado português até Maio de 2002.

Palavras-Chave: Leites e fórmulas infantis; legislação.

Summary

Infant Formulae: Current Situation in Portugal

Human milk is the ideal choice for feeding infants during the first months of life. Although his composition is an important guide for the design of the replacing formulas, the similarity to breastmilk cannot be the only indicator of nutritional efficacy. However, when breastfeeding is not possible, there are many infant formulas available.

All infant formulas have a relative composition in macro and micronutrients that obey to the maximum and minimum values recommended by the European Community. In recent years, modifications and new recommendations regarding some nutrients were made.

The present paper provides a qualitative review about the many infant formulas available in the portuguese market until May 2002.

Key-Words: Infant and child formulas; legislation.

Tabela de Abreviaturas

AA – Ácido araquidónico
AGP-CL – Ácidos gordos poli-insaturados de cadeia longa
CE – Comunidade Europeia
CEE – Comunidade Económica Europeia
DHA – Ácido docosahexanoico
ESPACI – European Society of Paediatric Allergology and Clinical Immunology
ESPGAN – European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition
ESPGHAN – European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FOS – Oligogalactosil-frutose
GOS – Oligogalactosil-lactose
UE – União Europeia

Introdução

A composição do leite de cada espécie de mamíferos é única. Apesar da grande variabilidade inter-espécie, os leites possuem todos o objectivo de proporcionar um adequado crescimento e desenvolvimento do recém-nascido até à aquisição de uma capacidade própria de alimentação e de sobrevivência na ausência da sua mãe.

Os leites dos mamíferos em geral, e o leite de mulher em particular, contêm todos os nutrientes necessários ao

Correspondência: Carla Rego
Serviço de Pediatria / Departamento de Pediatria
Hospital S. João – Piso 2
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202-451 Porto
E-mail: carla.rego@mail.telepac.pt

Aceite para publicação em 10/07/2002.

Entregue para publicação em 18/06/2002.

crescimento dos seus recém-nascidos, bem como todos os mediadores de crescimento e de diferenciação celular e ainda múltiplos factores de defesa contra antigénios e agentes infecciosos. O leite de cada espécie é também fornecedor de hormonas, enzimas e oligossacáridos, razões pela qual a sua importância fisiológica, unanimemente reconhecida, recomenda a sua utilização preferencial.

O leite materno constitui assim, sem qualquer dúvida, o alimento ideal nos primeiros meses de vida, fornecendo nas proporções adequadas todos os nutrientes necessários, nomeadamente proteínas, gorduras, hidratos de carbono, vitaminas, minerais e água.

Reconhece-se contudo que muitos dos constituintes nutricionais ou imunológicos do leite materno se encontram ainda por estudar, ou mesmo por descobrir.

No entanto, quando não é de todo possível o aleitamento materno, dispomos de uma variada oferta de leites e fórmulas.

O avanço da ciência e das capacidades tecnológicas têm permitido o fabrico de fórmulas cada vez mais complexas, alternativas ao leite materno, desenvolvidas a partir do leite de outros mamíferos e de outras fontes.

Embora a composição do leite materno seja um guia importante para a composição das fórmulas sua substitutas, a grosseira similaridade não é por si só um indicador de segurança nutricional para os lactentes. Os indicadores de referência são o crescimento somático, bem como marcadores biológicos, proteicos e lipídicos entre outros, relativamente a lactentes saudáveis exclusivamente alimentados com leite materno (4-6 meses) ⁽¹⁾.

Todos os leites e fórmulas têm uma composição relativa em macro e micro-nutrientes que respeita os valores mínimos e máximos recomendados pela UE para os diferentes grupos de leites (legislação CEE 1999 e 2000).

A introdução de qualquer modificação à composição das fórmulas deve ser baseada na revisão sistemática de toda a informação científica disponível. Esta revisão deve permitir concluir pela existência de evidentes benefícios funcionais e clínicos dependentes das modificações propostas e testadas em estudos metodologicamente correctos ⁽¹⁾.

Pretende-se com a presente publicação fornecer uma informação qualitativa referente às fórmulas infantis disponíveis no mercado português até Maio de 2002, e referir, ainda que de modo não exaustivo, algumas particularidades de cada grupo de fórmulas. É também apresentada informação referente à composição do leite humano, leite de vaca e fórmulas, relativamente aos principais macro e micronutrientes.

A legislação

1. Regulamentação das regras

1.1 Respeitantes aos géneros alimentícios destinados a lactentes saudáveis

De acordo com a Directiva n.º 89/398/CEE de 3 de Maio, a Comissão das Comunidades Europeias adoptou, em 14 de Maio de 1991, a Directiva n.º 91/321/CEE e estabeleceu normas relativas às fórmulas para lactentes e às fórmulas de transição destinadas a lactentes saudáveis da Comunidade. Tais normas são transportadas para o direito interno respectivamente pelo Decreto Lei n.º 115/93 de 12 de Abril e pela Portaria n.º 541/93 de 25 de Maio.

Posteriormente, as Directivas de 89 e 91 da CEE foram alteradas pela Directiva n.º 96/4/CE de 16 de Fevereiro, tendo em conta a evolução tecnológica e os novos conhecimentos científicos. Para que estas alterações pudessem integrar a ordem jurídica nacional, foram publicadas sob a forma de Decreto Lei n.º 220/99 de 16 de Junho. Tem assim este diploma o objectivo de proceder à transposição para o direito interno, das Directivas n.º 96/4/CE e 91/321/CEE, e de estabelecer assim o regime jurídico aplicável às fórmulas para lactentes e às fórmulas de transição destinadas a lactentes saudáveis da Comunidade.

1.2 Respeitantes aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial

A Directiva n.º 89/398/CEE de 3 de Maio, alterada a 19 de Dezembro de 1996 pela Directiva n.º 96/84/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, estabeleceu pela primeira vez regras respeitantes aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial. A Comissão da CE adoptou, em 25 de Março de 1999, a Directiva n.º 1999/21/CE que, tendo por base o n.º 1 do artigo 4.º da Directiva n.º 89/398/CE, fixou normas específicas aplicáveis aos alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos. O Decreto Lei n.º 212/2000 de 2 de Setembro, transpõe para o direito interno a Directiva n.º 1999/21/CE, estabelecendo o regime jurídico que é aplicável a este grupo particular de alimentos.

Para além da Comissão das Comunidades Europeias também o Comité de Nutrição da Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (ESPGAN) tem publicadas as recomendações respeitantes à composição das fórmulas para lactentes e das fórmulas de transição, quer relativamente aos nutrientes em geral (2-4), quer a referente à composição de um nutriente específico ^(5, 6).

QUADRO I

Legislação em vigor em Portugal (Maio de 2002), que regulamenta as regras respeitantes aos géneros alimentícios destinados a lactentes

Decreto Lei n.º 220/99 (16 de Junho): *Regulamentação das regras respeitantes às fórmulas para lactentes e às fórmulas de transição destinadas a lactentes saudáveis.*

Decreto Lei n.º 212/2000 (2 de Setembro): *Regulamentação das regras respeitantes aos alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos (...).*

2. Definições e designações

A prescrição de fórmulas infantis deve respeitar a utilização de uma correcta terminologia. Tendo por base a lei interna do país ⁽⁷⁾, de acordo com as recomendações das Directivas Comunitárias, passaremos a citar as definições que consideramos mais determinantes para o bom entendimento do presente trabalho e de uma correcta prescrição.

Lactente: criança com idade inferior a 12 meses.

Crianças com pouca idade: crianças com idade compreendida entre 1 e 3 anos.

Fórmulas para lactentes: géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes durante os primeiros 4 a 6 meses de vida e que satisfaçam as necessidades nutricionais deste grupo etário.

Fórmulas de transição: géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes com idade superior a 4 meses, que constituam o componente líquido principal de uma dieta progressivamente diversificada deste grupo etário.

As fórmulas para lactentes e as fórmulas de transição devem ser fabricadas a partir de fontes proteicas definidas ⁽⁷⁾. Quando o produto é integralmente fabricado a partir de proteínas do leite de vaca, as fórmulas supracitadas deverão ser denominadas respectivamente de «**Leite para lactentes**» e «**Leite de transição**» ⁽⁷⁾. Assim, passaremos a adoptar as classificações de «leite» e «fórmula» consoante a fonte proteica é respectivamente exclusivamente do leite de vaca ou não.

No que respeita aos alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos, estes são definidos como «uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica (...)» ⁽⁸⁾. Podem ser classificados segundo 3 categorias ⁽⁸⁾:

Produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética padrão, que podem constituir a única

fonte alimentar para as pessoas a que se destinam;

Produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética adaptada a uma doença, que podem constituir a única fonte alimentar para as pessoas a que se destinam;

Produtos alimentares nutricionalmente incompletos, com fórmula dietética padrão ou fórmula dietética adaptada, os quais não são adequados a uma utilização como fonte alimentar única. Estes produtos estão fora do âmbito da presente publicação, pelo que não serão abordados.

Classificação dos leites e fórmulas infantis

Existem actualmente três grandes grupos de leites: os leites para lactentes, os leites de transição e os leites de crescimento. Incluídos nestas categorias dispomos de vários tipos de leites, adequados a diversas situações clínicas. No Quadro II pode ser observada a lista de leites e fórmulas disponíveis no mercado português em Maio de 2002, classificados de acordo com as diferentes categorias.

As fórmulas para lactentes podem ser satisfatoriamente utilizadas em lactentes dos 6 aos 12 meses, desde que sejam fortificadas com ferro ^(2, 6).

As fórmulas de transição podem ser satisfatoriamente utilizadas em crianças dos 12 aos 36 meses, como parte de uma dieta diversificada ⁽⁴⁾ (Quadro II).

1. Leites e fórmulas para lactentes

1.1 Preparações à base de proteínas do leite de vaca

(Aptamil 1 ®; Bebelac 1 ®; Enfalac ®; Miltina 1 ®; Miltina plus ®; Nan 1 ®; Nidina 1 ®; Novalac 1 ®; Nutribén Natal ®; Nutrilon 1 ®; Pre-Aptamil com Milupan ®; S26 ®; Similac Advance 1 ®)

O teor proteico oscila entre 1,8 e 3,0g / 100 kcal, com uma relação caseína/proteínas solúveis inferior a 50/50 e portanto similar à observada no leite maduro de mulher (45/55).

Desde há bastante tempo que se tem alertado para o teor excessivo de proteínas nas fórmulas para lactentes ⁽⁹⁻¹¹⁾. Na realidade, a utilização de leites para lactentes com um baixo teor proteico (1,8g / 100 Kcal), resulta em indicadores plasmáticos do metabolismo proteico mais próximos dos registados em lactentes alimentados com leite materno, independentemente da relação caseína / lactoproteínas do sêro ^(9, 12).

Importa lembrar que o perfil de amino-ácidos da proteína bovina é claramente diferente do da proteína humana. Tais diferenças repercutem-se nos níveis de

amino-ácidos em lactentes alimentados com leites com predomínio de proteínas do soro (treonina, valina, leucina, isoleucina, metionina...) ou de caseína (tirosina, fenilalanina, valina, metionina...) com valores superiores aos registados em lactentes alimentados com leite materno. A indústria tem procurado corrigir estes desequilíbrios ajustando a composição dos leites naqueles amino-ácidos.

Também o amino-acidograma e a relação entre amino-ácidos essenciais e amino-ácidos totais de lactentes alimentados com leite de baixo teor proteico é similar ao observado nos alimentados com leite materno. No entanto, apesar destas similaridades registam-se algumas diferenças relativas ao teor plasmático de alguns amino-ácidos, quer por excesso (fenilalanina, metionina, isoleucina e citrulina), quer por defeito (triptofano, taurina)⁽¹²⁾. Tais diferenças estão também dependentes da relação entre a caseína e as lactoproteínas do soro naquelas fórmulas⁽¹³⁾.

Leites com teores ainda mais reduzidos de proteínas (<1,8g / 100 Kcal) têm também sido ensaiados, alertando-se no entanto para o risco nutricional que tais fórmulas acarretam⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Desde há alguns anos que alguns leites têm incorporados nucleótidos nas suas composições (*Enfalac*®; *Nan 1*®; *S26*®; *Nutribén Natal*®; *Similac Advance 1*®). Os nucleótidos representam 0,1 a 0,15% do conteúdo de nitrogénio do leite materno e, ainda que os estudos não sejam consensuais, para além do seu papel na síntese de DNA e RNA, têm-lhes sido atribuídos algumas funções benéficas, nomeadamente a nível imunológico, promovendo a maturação dos linfócitos T⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Outras vantagens descritas dependentes da inclusão de nucleótidos nas fórmulas e que incluem o aumento da biodisponibilidade do ferro, a modificação da flora intestinal, um mais favorável metabolismo das lipoproteínas e um melhor aproveitamento metabólico dos ácidos gordos poli-insaturados de cadeia longa (AGP-CL), parecem-nos ainda longe de estarem amplamente comprovadas⁽²⁰⁻²²⁾.

Relativamente aos hidratos de carbono, estes leites podem ser compostos exclusivamente por lactose (*Aptamil 1*®; *Enfalac 1*®; *Miltina 1*®; *Nan 1*®; *Nidina 1*®; *Nutrilon 1*®; *Nutribén Natal*®; *PreAptamil com Milupan*®; *S26*®) ou por uma associação de vários açúcares.

Têm também surgido leites para lactentes e de transição (alguns com proteína parcialmente hidrolisada - ver adiante), que incluem oligossacáridos na sua composição (*Conformil 1*® e *2*®; *Omneo 1*® e *2*®) e que podem ter um efeito benéfico sobre a saúde^(23, 24). Todavia, um grupo de peritos da *Scientific Committee on Food - European Commission* concluiu recentemente que são ainda insuficientes os dados que permitam estabelecer a eficácia de oligossacáridos (oligofructosil-sacarose (FOS) e oligogalactosil-lactose (GOS)) nos leites para lactentes

durante os primeiros meses de vida, particularmente no tocante ao balanço hídrico e biodisponibilidade dos nutrientes. A Comissão considera ainda que a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos no lactente a partir da diversificação alimentar é muito reduzida, admitindo a inclusão de oligossacáridos nos leites de transição numa concentração até 0,8 g/dl⁽²⁵⁾. Refira-se que o leite materno tem teores elevados de oligossacáridos (2,2 e 1,2 g/dl respectivamente no colostro e no leite maduro).

Dada a limitada capacidade de síntese de AGP-CL pelo lactente nas primeiras semanas de vida, as diferenças entre o suprimento naqueles ácidos gordos nos alimentados com leite materno relativamente aos alimentados com leite convencional sem AGP-CL, reflectem-se na composição dos lípidos plasmáticos, da membrana do eritrócito, da retina e do cérebro^(26, 27). Estes resultados sugerem a necessidade de suplementação dos leites para lactentes com AGP-CL (*Pre-Aptamil com Milupan*®). Esta atitude não é consensual, embora um grupo de peritos em reunião recente e sob os auspícios da *Child Health Foundation* tenha revisto a informação científica recente relativa ao assunto e concluído pela recomendação de que os leites para lactentes devam incluir ácido araquidónico (AA) e ácido docosahexanóico (DHA) nas percentagens respectivamente de pelo menos 0,35 e 0,2 do teor total de ácidos gordos⁽²⁸⁾.

A inclusão nos leites de triglicéridos incorporando o ácido palmítico predominantemente na posição β do glicerol (*Conformil 1*® e *2*®; *Omneo 1*® e *2*®), parece ter efeitos benéficos significativos relativos à absorção de gordura e cálcio em recém-nascidos de termo saudáveis⁽²⁹⁾.

Nos leites e fórmulas para lactentes, o teor de sódio e de outros minerais é inferior ao teor existente nos leites e fórmulas de transição. Refira-se ainda que são muito inferiores as necessidades em ferro no primeiro semestre de vida em lactentes nascidos de termo, pelo que é suficiente um baixo suplemento em ferro nos leites para lactentes⁽³⁰⁾.

Alguns leites têm sido suplementados com selénio (*Conformil 1*®; *Enfalac*®; *Nan 1*®; *Nutribén Natal*®; *Nutrilon 1*®; *Omneo 1*®; *S26*®; *Similac Advance 1*®), um importante oligoelemento envolvido em sistemas enzimáticos com acção anti-oxidante. Essa fortificação, particularmente importante nos leites para pretermos⁽³¹⁾, é feita sob a forma de selenito ou de selenato, com similar retenção de selénio pelo organismo⁽³²⁾.

Também o beta-caroteno, susceptível de ser metabolizado em vitamina A e com importante acção anti-oxidante, tem sido incluído nalguns leites (*Bebelac 1*®; *Conformil 1*®; *Nutribén Natal*®, *Nutrilon 1*®; *Omneo 1*®; *Pre-Aptamil com Milupan*®; *S26*®). Este e outros carote-

nóides existem no leite materno e os seus níveis plasmáticos decrescem rapidamente após o parto em recém-nascidos alimentados com leites não suplementados ⁽³³⁾.

1.2 Fórmulas à base de proteínas de soja

1.2.1 Com proteína intacta

(*Prosobee*®; *Visoy*®)

Os principais comités de nutrição têm também publicadas as recomendações respeitantes à composição das fórmulas à base de proteínas de soja, bem como as recomendações para a sua utilização ^(34, 35). É controversa a sua utilização na prevenção da atopia ⁽³⁶⁾.

Relativamente à sua composição, e no que respeita aos glúcidos, estas fórmulas são isentas de lactose e incluem uma mistura de açúcares, preferencialmente os polímeros de glicose. De forma a melhorar o seu valor nutricional, estas fórmulas são enriquecidas em metionina e L-carnitina, devendo esta última estar presente em valor superior a 7,5 µmol/100kcal. A composição relativamente aos restantes nutrientes segue as mesmas directivas definidas para os leites para lactentes.

As duas fórmulas existentes no mercado português apresentam composição sobreponível, quer no que respeita aos macronutrientes [conteúdo proteico englobando todos os ácidos aminados essenciais e enriquecidos em carnitina, L-metionina e taurina; conteúdo lipídico exclusivo em gordura vegetal e hidratos de carbo exclusivamente à conta de *xarope* de glicose (*Visoy*®) e de polímeros de glicose (*Prosobee*®)], quer no tocante ao teor em vitaminas e em minerais, tendo em conta as recomendações da ESPGHAN e da UE.

Aponte-se que o teor de fitato das fórmulas de soja ou a sua relação molar com o zinco, interfere com a absorção deste oligoelemento ⁽³⁷⁾, sendo por isso desejável a desfitinização total destas fórmulas. A fortificação das fórmulas de soja com selénio proporciona concentrações plasmáticas e eritrocitárias no lactente mais adequadas que as ocorridas com fórmulas não fortificadas ⁽³⁸⁾.

1.2.2 Com hidrolisado de proteína

(*Pregomim*®)

As fórmulas hidrolisadas à base de proteína de soja contêm habitualmente, para além daquela fonte de proteína vegetal, também uma fonte de proteína animal, em regra o colagénio de porco. Trata-se na realidade de hidrolisados de soja e colagénio. Rigo regista diferenças quanto à eficácia nutricional de diferentes fórmulas hidrolisadas de proteínas do leite de vaca e de soja, traduzida por um perfil plasmático com valores superiores de aminoácidos não essenciais, como a glicina e a hidroxiprolina

ao mês de vida, em lactentes alimentados com um hidrolisado de soja ⁽³⁹⁾.

Mais estudos serão no entanto necessários para que se possam tirar conclusões definitivas relativas à segurança nutricional destas fórmulas.

2. Leites de transição

(*Aptamil 2*®; *Bebelac 2*®; *Enfalac 2*®; *Miltina 2*®; *Nan 2*®; *Nidina 2*®; *Novalac 2*®; *Nutribén Continuação*®; *Nutrilon 2*®; *Omneo 2*®; *S26 II*®; *Similac Advance 2*®)

Leite ou fórmula de transição é definido como um alimento que comprovadamente seja adequado a um lactente entre os 4 - 12 meses e a uma criança entre os 1 e os 3 anos de idade, como parte de uma dieta diversificada. Difere do leite de vaca essencialmente no conteúdo proteico e em ferro (20 vezes superior), e também no que respeita à sua composição em gordura, hidratos de carbono, outros minerais e vitaminas ⁽⁴⁰⁾. Contêm, de uma forma geral, um teor mais elevado de proteínas, cálcio e calorias que as fórmulas e leites para lactentes (Quadros III e IX). A sua riqueza em ferro e ácidos gordos essenciais justifica por si só a sua utilização pelo menos até ao final do primeiro ano de vida. Têm no entanto o inconveniente de conter um elevado teor proteico condicionando uma sobrecarga metabólica, e sem benefícios paralelos.

A relação caseína/lactoproteínas do soro é superior a um e é próxima da do leite de vaca (80/20). O seu maior teor em caseína, ao condicionar um esvaziamento gástrico mais lento, permite uma maior saciedade.

Não é demais realçar a total inadequação da utilização do leite de vaca inteiro nesta idade, prática ainda frequente entre nós e em outros países europeus ⁽⁴¹⁾. Na realidade, o suprimento proteico médio de lactentes alimentados com leite de vaca é 20 a 100% superior à de lactentes alimentados com leites para lactentes ou com leites de transição ^(40, 42, 43), e é 2 a 3 vezes superior ao definido como «nível de segurança da ingestão proteica» ⁽⁴⁴⁾.

Por outro lado, a utilização do leite de vaca na alimentação do lactente é um factor de risco importante de anemia por carência de ferro ⁽⁴⁵⁻⁵¹⁾, situação ainda frequente mesmo nos Países mais industrializados ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. A anemia carencial é particularmente nefasta para a criança, já que, dependendo da sua severidade e duração, acompanha-se de alterações do desenvolvimento do sistema nervoso central, com repercussões negativas a nível do comportamento e do desenvolvimento psico-motor ⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾.

Diferentes factores dietéticos influenciam as reservas de ferro do organismo, nomeadamente a utilização de leites fortificados ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾, a idade de início da diversificação alimentar, bem como o conteúdo e a biodisponibilidade em ferro dos alimentos ⁽⁶³⁾, para além do já referido início

precoce de leite de vaca não modificado^(45, 64). Refira-se que os leites para lactentes podem ser utilizados até aos 12 meses, desde que sejam adequadamente enriquecidos em ferro^(2, 6).

Alguns leites de transição (*Nan 2*®; *Nidina 2*®), são enriquecidos com probióticos, ou seja, contêm microorganismos vivos que melhoram o equilíbrio da flora intestinal. Trata-se de espécies bacterianas particulares não patogénicas, produtoras de ácido láctico, com grande afinidade para a membrana apical do epitélio intestinal e que têm claros efeitos benéficos para a saúde⁽⁶⁵⁾. Entre estes destacam-se efeitos a nível imuno-fisiológico intestinal com repercussão favorável em algumas patologias infecciosas e alérgicas, bem como a nível da biodisponibilidade de minerais, e ainda, a nível sistémico nomeadamente sobre o metabolismo lipídico, tensão arterial e patologia neoplásica^(23, 24, 66, 67). Há todavia questões por responder e que tornam não consensual a sua inclusão nos leites infantis, não havendo recomendações específicas quanto à sua utilização por parte dos principais comités de nutrição.

Alguns leites de transição são também suplementados em selénio (*Nutrilon 2*®; *Nutribén Continuação*®; *Similac Advance 2*®), em β -caroteno (*Bebelac 2*®; *Conformil 2*®; *Nutrilon 2*®; *Nutribén Continuação*®; *Omneo 2*®) e em nucleótidos (*Enfalac 2*®; *Nutribén Continuação*®; *Similac Advance 2*®).

3. Leites infantis ou leites de continuação

(*Aptamil 3*®; *Nestlé Crescimento*®; *Novalac 3*®; *Nutrilon 3*®; *Nutribén Continuação*®)

Os leites de crescimento, qualitativamente sobreponíveis aos leites de transição, são destinados a crianças na faixa etária dos 1 aos 3 anos⁽⁴⁾. Estes leites oferecem relativamente ao leite de vaca claras vantagens nutricionais, dado o seu menor teor proteico e um maior valor relativamente a alguns oligoelementos (ferro e zinco), ácidos gordos essenciais e algumas vitaminas nomeadamente a D.

As necessidades em ferro a partir do primeiro semestre de vida e ao longo dos 2.º e 3.º anos estão estimadas em 10 mg/dia⁽⁶⁸⁾. A partir do ano de idade, por vezes mais precocemente, o leite de transição é frequentemente substituído por leite de vaca, que fornece valores reduzidos de ferro, ácido linoleico e vitamina E, e valores excessivos de sódio, potássio e proteínas. Refira-se que alguns estudos têm revelado percentagens elevadas de crianças entre 1 e 3 anos de idade com depleção das suas reservas de ferro, mesmo em países industrializados⁽⁶⁹⁾. Tal facto poderá pois ser explicado pelo tipo de alimentação efectuada não apenas nesta idade, mas também durante o primeiro ano, sobretudo o segundo semestre de vida, e eventualmente pela baixa disponibilidade do ferro dos alimentos para

lactentes⁽⁷⁰⁾. Refira-se que a utilização do leite de vaca deve ser claramente contra-indicada pelo menos no 1.º ano de vida⁽⁷¹⁾.

4. Outros leites

4.1 Leites acidificados

(*Bio Nan*®)

O aparecimento da flora no tubo digestivo do recém-nascido depende essencialmente das bactérias procedentes da mãe e do meio ambiente. No lactente alimentado com leite materno, após um período inicial de predominância de colibacillus, as bifidobactérias aparecem rapidamente como flora predominante, contrariamente ao que ocorre em lactentes alimentados com leite/fórmula, em que a flora é mais heterogénea. Mais do que a composição da preparação, parece ser o pH e o poder tampão do leite/fórmula e das fezes que determina a composição da coproflora, sendo o escasso poder tampão do leite materno o responsável pela criação de um meio intestinal ácido favorável ao crescimento de bifidobactérias e desfavorável aos germens potencialmente patogénicos^(72, 73).

Sendo a sua composição muito parecida com a do leite para lactentes, são caracterizados pelo facto de serem enriquecidos em bífidos e na sua composição entrarem fermentos lácteos, factores que favorecem a presença de bifidobactérias na flora intestinal do lactente.

O *BioNan*®, é um leite acidificado biologicamente com uma mistura de bactérias lácteas (*Streptococcus Thermophilus* e *Lactobacillus Helveticus*) e enriquecido com culturas bífidas. Em presença da água, quando da preparação da fórmula láctea, os fermentos lácteos hidrolisam rapidamente a lactose em ácido láctico. Esta acidificação tem a vantagem de acelerar a digestão das proteínas, aumentar a acção da pepsina, favorecer a absorção do cálcio, transformar a lactose restante em ácido láctico e criar uma flora bífida^(72, 73).

Sendo um leite com baixo teor de lactose e com fermentos lácteos, não está no entanto especificamente indicado como leite a utilizar no decurso das diarreias.

4.2 Leites parcialmente hidrolisados

(*Conformil 1*®, *Conformil 2*®; *Enfalac HA*®; *Enfalac HA 2*®; *Miltina HA*®; *Nan HA 1*®; *Nan HA 2*®, *Nan HA/AR*®; *Nidina HA 1*®; *Nidina HA 2*®; *Novalac HA 1*®; *Novalac HA 2*®; *Nutribén Natal HA*®; *Nutrilon HA 1*®; *Nutrilon HA 2*®; *Similac Advance HA*®).

Estudos prospectivos estimam em 2-3% a incidência

de alergia à proteína do leite de vaca durante a infância, podendo a mesma ocorrer em 0,5% dos lactentes amamentados exclusivamente com leite materno ⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾.

Os leites parcialmente hidrolisados, correntemente designadas de HA, são leites em que as proteínas, embora hidrolisadas, contêm ainda fragmentos de dimensão suficiente para induzir reacção alérgica em crianças sensibilizadas ⁽⁷⁸⁾. As proteínas são parcialmente hidrolisadas pela acção combinada da hidrólise enzimática e do tratamento térmico a altas temperaturas, permitindo a degradação dos péptidos até um peso molecular de 5.000 Daltons. A sua composição relativamente aos restantes nutrientes é muito semelhante à do leite com proteínas não modificadas.

Estes leites não devem ser referidos como hipoalergénicos já que estes, por definição não devem provocar reacções em 90% dos lactentes ou crianças com comprovada alergia às proteínas do leite de vaca, em estudos prospectivos randomizados, com um grupo de controlo (placebo) e dupla ocultação ⁽⁷⁹⁾. A percentagem de péptidos acima de 5000 daltons é muito reduzida e claramente inferior nos leites extensamente hidrolisados comparativamente aos parcialmente hidrolisados. Também o teor relativo a fragmentos de β -globulina (um dos indicadores de alergenicidade residual das fórmulas hidrolisadas) é muito inferior nos leites extensamente hidrolisados.

A Comissão Directiva 96/4/EC de 16 de Fevereiro de 1996 exige dados objectivos e cientificamente comprovados da redução do risco de alergia às proteínas do leite, para que se utilize a terminologia de fórmulas lácteas hipoalergénicas ou hipoantigénicas.

Segundo as recomendações da *European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology* (ESPACI) e a *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), a prevenção das reacções adversas às proteínas da dieta deve assentar na alimentação exclusiva com leite materno durante os primeiros 4 a 6 meses de vida, sendo a diversificação alimentar preconizada apenas a partir dos 5 meses ⁽⁸⁰⁾. Não sendo possível o aleitamento materno, em lactentes com risco hereditário documentado de atopia (progenitor ou irmão) é recomendada a alimentação exclusiva com uma fórmula de confirmada reduzida alergenicidade ⁽⁸⁰⁾. Embora alguns trabalhos evidenciem a eficácia dos leites parcialmente hidrolisados na prevenção da doença atópica e alergia alimentar ⁽⁸¹⁾, são necessário mais estudos comparando o efeito preventivo das fórmulas de muito reduzida alergenicidade (hidrolisado completo) com as de moderadamente reduzida alergenicidade (hidrolisado parcial) ⁽⁷⁹⁾. ⁽⁸⁰⁾. É também referida a ausência de estudos que suportem a utilização de fórmulas com reduzida alergenicidade com fins preventivos em lactentes saudáveis sem história familiar de atopia ⁽⁸⁰⁾. A eficácia da prevenção da doença atópica em lactentes com história familiar positiva parece depender

não apenas do grau de hidrólise como também do tipo das proteínas hidrolisadas. Estes são pelo menos os resultados preliminares de um estudo recente em que se registou uma menor prevalência de doença alérgica em lactentes com história familiar de eczema atópico alimentados com fórmula de caseína extensamente hidrolisada comparativamente a outros hidrolisados ⁽⁸²⁾. Refira-se todavia que se trata de resultados preliminares reportados apenas ao primeiro ano de vida. Estes resultados estão no entanto longe de ser consensuais. Na realidade Halcken e colaboradores utilizando leites parcialmente hidrolisados e extensamente hidrolisados quer de caseína quer de lactoproteínas do soro não encontraram qualquer diferença relativamente à incidência acumulada de asma, rinoconjuntivite ou dermatite atópica aos 6, 12 e 18 meses de vida ⁽⁸³⁾.

As recomendações conjuntas da ESPGHAN e ESPACI relativas ao tratamento e prevenção da alergia alimentar na infância ⁽⁸⁰⁾ não são explícitas quanto à utilização das fórmulas de soja ⁽⁸⁴⁾ ao contrário do que ocorre com a Academia Americana de Pediatria ⁽⁷⁹⁾.

Do ponto de vista nutricional há ainda questões em aberto, já que se verificam diferenças relativas ao amino-acidograma plasmático dos lactentes alimentados com leites HA comparativamente aos alimentados com leite materno, ou com leites para lactentes ^(85, 86). A hidrólise parcial da proteína contida nestes leites parece também poder reduzir a biodisponibilidade de alguns oligoelementos ^(87, 88). Poderá assim concluir-se que, em termos ideais, as fórmulas lácteas hidrolisadas devem conter péptidos tão curtos quanto o possível para diminuir a alergenicidade das proteínas e tão longas quanto o possível para melhorar o seu valor nutricional.

Alguns destes leites são também enriquecidos com β -caroteno (*Conformil 1 e 2* ®; *Nutrilon HA 1* ® e *2* ®; *Nutribém Natal HA* ®; *Omneo 1* ®), com nucleótidos (*Similac Advance HA* ®), e com selénio (*Conformil 1* ®; *Omneo 1* ®; *Similac Advance HA* ®).

4.3 Leites extensamente hidrolisados e dietas semi-elementares

(*Alfaré* ®; *Aptamil HA 1* ®; *Aptamil HA 2* ®; *Nutramigen* ®; *Nutrilon Pepti 1* ®; *Nutrilon Pepti 2* ®; *Pregestimil* ®; *Pepti Junior* ®)

É objectivo destes leites oferecerem aos recém-nascidos e lactentes um alimento desprovido de proteínas alergizantes, pelo que as proteínas do leite de vaca são extensamente hidrolisadas por forma que a maior parte do nitrogénio se encontra na forma de amino-ácidos e péptidos inferiores a 1500 Daltons. Para o conseguir, é associada a ultrafiltração ao processo de hidrólise, permitindo assim reduzir marcadamente a alergenicidade mas não eliminá-la totalmente, dado que existem certos antigénios de pesos moleculares < 3 000 D que são resistentes às técnicas

aplicadas. Estão disponíveis no mercado português hidrolisados de caseína (*Pregestimil*®; *Nutramigen*®) e de lactoproteínas do sêro (*Alfaré*®; *Aptamil HA 1*® e *2*®; *Nutrilon Pepti 1*® e *2*®; *Pepti-Junior*®). A hidrólise de proteínas vegetais ou de colagénico respondem aparentemente pior aos critérios de analergenicidade.

O tratamento das reacções adversas às proteínas da dieta deverá ser efectuado através da exclusão completa da proteína causal, sendo salvaguardada, numa situação de aleitamento materno exclusivo, a evicção da proteína causal da alimentação da lactante. Na impossibilidade de aleitamento materno exclusivo, deverá ser preconizada uma fórmula de muito reduzida alergenicidade baseada num produto com proteínas extensamente hidrolisadas⁽⁸⁰⁾.

Em lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca ou com reacções adversas a outras proteínas alimentares e síndromas de malabsorção, deve utilizar-se uma fórmula extensamente hidrolisada (ou mistura de amino-ácidos), sem lactose e com triglicéridos de cadeia média (dieta semi-elementar)⁽⁸⁰⁾.

Dietas baseadas em proteínas não modificadas do leite de outras espécies (ex.: cabra e ovelha), ou os leites parcialmente hidrolisados não devem ser utilizados no tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca⁽⁸⁰⁾.

Refira-se que alguns trabalhos revelam diferenças relativas ao amino-acidograma plasmático dos lactentes alimentados com estes leites extensamente hidrolisados, comparativamente aos alimentados com outras fórmulas, ainda que relativamente ao crescimento os resultados sejam similares^(89, 90).

Excepcionalmente certas crianças podem apresentar alergia a estes hidrolisados ou mesmo intolerâncias múltiplas a proteínas da dieta, preconizando-se nestes casos uma fórmula contendo amino-ácidos livres (*Neocate*®)^(80, 91-93).

4.4. Leites anti-regurgitação

(*Aptamil AR 1*®; *Aptamil AR 2*®; *Enfamil AR*®; *Enfamil 2 AR*®; *Nan HA/AR*®; *Novalac AR 1*®; *Novalac AR 2*®; *Nutribén Natal AR*®; *Nutrilon AR 1*®; *Nutrilon AR 2*®; *S 26 AR*®)

O tratamento médico do refluxo inclui entre outras medidas a utilização de fórmulas lácteas industrialmente espessadas⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾.

As composições destes leites aproximam-se globalmente das dos leites para lactente ou de transição, residindo a diferença na sua composição glicídica. O objectivo é atribuir-lhe a capacidade de espessamento, o que é conseguido com a adição de amido de milho (*Novalac AR 1*®, *Novalac AR 2*®, *S 26 AR*®), amido de arroz (*Enfamil AR*®; *Enfamil 2 AR*®), amido de batata (*NAN HA/AR*®) e farinha de semente de alfarroba (*Aptamil AR 1*®; *Aptamil AR 2*®; *Nutribén Natal AR*®; *Nutrilon*

AR 1® e *Nutrilon AR 2*®).

A farinha de alfarroba (polímeros de glícidos não metabolizáveis), acalórica, é resistente à hidrólise digestiva, podendo ocasionalmente provocar sintomatologia dispéptica, nomeadamente diarreia, cólicas e flatulência^(97, 98).

Os amidos de milho, de arroz ou de batata, relativamente fluidos a pH neutro, tornam-se extremamente viscosos no pH ácido a 37°C característico do ambiente gástrico, sendo francamente bem tolerados.

O teor mais elevado destes leites em hidratos de carbono e menor em gordura acelera o esvaziamento gástrico o que também contribui para a diminuição dos episódios de refluxo.

Para além da eficácia relativa ao refluxo importa também que estes leites sejam seguros do ponto de vista nutricional. Tem sido discutida a interferência dos diferentes espessantes utilizados pelas fórmulas anti-refluxo com a biodisponibilidade dos principais macro e microminerais. A biodisponibilidade do cálcio, ferro e zinco parece superior nas fórmulas espessadas com hidratos de carbono digeríveis comparativamente às espessadas com hidratos de carbono não digeríveis⁽⁹⁹⁾. Regista-se também uma diminuição mais evidente da absorção de minerais por fibras solúveis nos leites com predomínio de caseína relativamente às lactoproteínas do sêro⁽¹⁰⁰⁾. Contudo, não existe ainda disponível informação conclusiva e definitiva sobre o efeito potencial dos agentes espessantes na biodisponibilidade dos nutrientes da dieta bem como no crescimento durante a infância⁽¹⁰¹⁾. Enquanto não existir mais informação disponível, os agentes espessantes e os alimentos para lactentes contendo agentes espessantes devem apenas ser utilizados em situações de compromisso do estado nutricional, comprovadamente dependentes de refluxo, em associação com terapêutica médica e sob supervisão clínica⁽¹⁰²⁾.

Alguns destes leites são suplementados em selénio (*Aptamil AR 1*® e *2*®; *Enfamil AR*®; *Enfamil 2 AR*®; *Nutribén Natal AR*®; *S26 AR*®), em β-caroteno (*Aptamil AR 1*® e *2*®; *Nutribén Natal AR*®; *Nutrilon AR 1*® e *2*®; *S26 AR*®) e em nucleótidos (*Nutribén Natal AR*®; *S26 AR*®).

4.5 Leites para recém-nascidos de pretermo ou leves para a idade gestacional

(*Enfalac Prematuros*®; *Miltina Prem*®; *Nenatal*®; *Prematil com Milupan*®; *PreNan*®)

O recém-nascido de pretermo é caracterizado por uma imaturidade das suas funções vitais e dos sistemas reguladores (enzimáticos, excretores...) o que o torna muito mais sensível a situações de carência ou de sobrecarga. O perfil de crescimento é claramente diferente do registado no recém-nascido de termo, verificando-se um crescimento

de recuperação particularmente evidente nos primeiros 2-3 meses de vida ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾.

Na ausência de leite materno, os leites para prematuros ou recém-nascidos de baixo peso devem garantir um crescimento semelhante ao ocorrido in-útero ⁽¹⁰⁶⁾. O teor proteico é mais elevado do que o observado nos leites para lactentes (cerca de 3,0 g/100Kcal), ocupando as proteínas solúveis um lugar maioritário de forma a ser obtido o melhor coeficiente de utilização digestiva possível.

O leite materno, embora adaptado às necessidades destes recém-nascidos, dado ser mais rico em proteínas e minerais que o leite de mãe de recém-nascido de termo, necessita todavia de ser fortificado ⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾.

Têm sido utilizados leites para pretermos com proteína parcialmente hidrolisada (*Pre-Nan*®) ou extensamente hidrolisada (não existente em Portugal). Embora não dispondo de resultados de estudos prospectivos suficientemente longos, os resultados de algumas investigações têm apontado no sentido de não se registarem diferenças relativamente ao crescimento, marcadores do metabolismo proteico e perfil plasmático de amino-ácidos entre pretermos alimentados com fórmula hidrolisada, com fórmula convencional para pretermos e com leite materno fortificado ^(96, 111). Todavia estes resultados não são totalmente consensuais. Na realidade Rigo observou valores significativamente inferiores de tirosina plasmática em pretermos alimentados com fórmulas hidrolisadas quer de caseína quer de caseína e lactoproteínas do soro comparativamente aos alimentados com fórmula convencional para pretermos ⁽¹¹²⁾.

Nos recém-nascidos de pretermo e nos leves para a idade gestacional as reservas de ácido araquidónico (AA) e de ácido docosahexanóico (DHA) são muito reduzidas. Acresce-se ainda o facto de aqueles recém-nascidos não terem capacidade enzimática para a elongação e dessaturação dos ácidos gordos linoleico e alfa-linolénico naqueles ácidos gordos poli-insaturados de cadeia longa. De acordo com as recomendações de um grupo de peritos, as fórmulas para pretermos devem incluir pelo menos 0,35% de DHA e 0,4% de AA relativamente ao teor total de ácido gordos ⁽²⁸⁾.

A suplementação dos leites para pretermos com aqueles ácidos, na proporção da existente no leite materno, resulta num perfil plasmático e na incorporação daqueles ácidos nos fosfolípidos da membrana celular, semelhantes ao registado com lactentes alimentados com leite materno ⁽¹¹³⁾.

A adição de AGP-CL aos leites aumenta o risco potencial de agressão oxidativa não apenas aos restantes componentes do leite como também aos próprios lactentes com ele alimentados. Sendo a vitamina E o principal anti-oxidante biológico, torna-se vital a existência de um teor adequado daquela vitamina nas fórmulas lácteas. Aquele

valor é assim definido tendo por base o teor de ácidos gordos poli-insaturados dos leites ⁽¹¹⁴⁾. O respeito por este pressuposto poderá justificar a ausência de efeitos adversos relativamente à biodisponibilidade dos amino-ácidos de leites enriquecidos com AGP-CL ⁽¹¹⁵⁾.

De igual modo, um teor equilibrado em AA e DHA e uma adequada protecção anti-oxidante, não interfere com o crescimento nem tem outros efeitos adversos ^(116, 117).

Cerca de 20% do seu teor lipídico deverá ser suprido sob a forma de triglicéridos de cadeia média (TCM) que são rapidamente metabolizados e preferencialmente utilizados como fonte energética.

Tendo em conta a limitada actividade lactásica nos pretermos, parte da lactose destes leites é substituída por polímeros de glicose (5 a 10 moléculas de glicose) que são clivados por acção da maltase ou glucoamilase, esta última com uma elevada actividade já às 28 semanas de gestação.

O conteúdo em minerais está aumentado, nomeadamente em sódio, fósforo e cálcio, permitindo assim uma maior retenção cálcica e uma melhor absorção das gorduras.

4.6 Leites sem lactose

(*AL 110*®; *HN 25*®; *Novalac AD*®; *Nutrilon Lactomin*®; *O-Lac*®; *S26 sem lactose*®)

A lactose é um dissacárido formado por glicose e galactose, necessitando de ser enzimaticamente degradado nos seus açúcares simples para ser absorvido. A dissacaridase lactase, existente nas microvilosidades dos enterócitos maduros das vilosidades intestinais, pode ser deficitária por imaturidade (prematuro, recém-nascido de baixo peso), ou por destruição dos enterócitos maduros no decurso de uma gastroenterite aguda. Desta forma, em alguns lactentes existe a necessidade de, transitariamente, se efectuar uma alimentação desprovida de lactose.

Estes leites, constituídos a partir do leite de vaca, apresentam apenas uma modificação da fracção glicídica, em que a lactose é substituída por glicose ou por dextrino-maltose.

Têm como indicação de utilização situações de défice primário de lactase, bem como situações de diarreia aguda.

Estes leites têm uma menor osmolaridade quando comparados aos leites para lactentes e de transição e são qualitativamente adequados às necessidades do lactente, eficazes e seguros em termos nutricionais ⁽¹¹⁸⁾. Alguns são suplementados com nucleótidos (*Al 110*®; *S26 sem lactose*®) e com β -carotenos (*S26 sem lactose*®; *Nutrilon Lactomin*®).

Alguns leites têm teores reduzidos de lactose (*Novalac AC 1*®; *Novalac AC 2*®; *O Lac plus*®; *Omneo 1*® e *2*®). Outros leites ou fórmulas, para além de particularidades já anteriormente descritas, são também isentos de lactose.

É o caso das fórmulas de proteína de soja (*Visoy*®; *Prosobee*®), das dietas semi-elementares (*Alfaré*®; *Pregestimil*®; *Peptil Junior*®) ou de um extensamente hidrolisado (*Nutramigen*®).

Apontam-se nos (Quadros III a X) os valores médios referentes aos principais macro e micro-nutrientes do leite de mulher e do leite de vaca, bem como as medianas e os valores mínimo e máximo para os mesmos macro e micro-nutrientes dos diferentes grupos de leites e fórmulas disponíveis no mercado Português até Maio de 2002.

Conclusões

1. É muito elevado o número de leites e fórmulas infantis (cerca de oito dezenas) disponíveis em Portugal.
2. Os leites para lactentes e os leites de transição são globalmente similares do ponto de vista qualitativo, registando-se apenas algumas diferenças, de acordo com a legislação em vigor, no tocante ao teor de alguns micronutrientes (microminerais) e de proteínas fornecidas por cada 100 Kcal. Outras diferenças prendem-se com a inclusão nalguns leites de nutrientes específicos, como é o caso, entre outros, dos nucleótidos, de oligossacáridos, de β -caroteno ou de selénio.
3. São maiores as diferenças qualitativas referentes a alguns grupos específicos de leites, nomeadamente os parcialmente ou extensamente hidrolisados, já que o tipo de proteína e o seu grau de hidrólise não é o mesmo em todos os leites. De igual modo é diferente a fonte de hidratos de carbono usada como espessante nos leites AR.
4. Os leites para pretermos devem ser suplementados com ácidos gordos de cadeia longa, nomeadamente o ácido araquidónico e o ácido docosahexanóico.
5. Sendo evidentes os benefícios clínicos proporcionados por alguns leites relativamente a situações específicas (doença atópica, refluxo gastroesofágico), são no entanto necessários mais estudos científicos prospectivos que permitam concluir pela eficácia e segurança nutricional, particularmente a longo prazo, dos referidos leites, especialmente os com proteínas parcialmente ou extensamente hidrolisadas.

Bibliografia

1. The nutritional and safety assessment of breast milk substitutes and other dietary products for infants: A commentary by ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 256-8.
2. ESPGHAN 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).
3. Commission of the European Communities. Modified proposal for a council directive on the approximation of the laws of the member states relating to infant formulae and follow-up milks. 1986: 564.
4. ESPGHAN Committee on Nutrition Comment on the composition of cow's milk based follow-up formulas. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 250-4.
5. ESPGHAN Committee on Nutrition. Comment on the content and composition of lipids in infants formulas. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 887-96.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Iron fortification of infants formulas. *Pediatrics* 1999; 104: 119-23.
7. Diário da República, série I-A, n.º 138/1999, pg. 3453-62.
8. Diário da República, série I-A, n.º 203/2000, pg. 4650-5.
9. Raiha N, Minoli I, Moro G, Bremer HJ Milk protein intake in the term infant. II. Effects on plasma amino acid concentrations. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 887-92.
10. Carmona da Mota H. A composição das fórmulas infantis Portuguesas será a mais adequada? (II) *Rev Port Pediatr* 1998; 19: 477-8.
11. Parizkova J, Rolland-Cachera MF. High proteins early in life as a predisposition for later obesity and further health risks. *Nutrition* 1997; 13: 818-9.
12. Janas LM, Picciano MF, Hatch TF. Indices of protein metabolism in term infants fed either human milk or formulas with reduced protein concentration and various whey/casein ratios. *J Pediatr* 1987; 110: 838-48.
13. Heine W, Radke M, Wutke KD, Peters E, Kundt G. α -Lactalbumin-enriched low-protein infant formulas: a comparison to breast milk feeding. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1024-8.
14. Karlslund Akesson PM, Axelsson IE, Raiha NC. Protein and amino acid metabolism in three- to twelve-month-old infants fed human milk or formulas with varying protein concentrations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 297-304.
15. Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Frantz JA. What is the safe protein-energy ratio for infant formulas? *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 358-63.
16. Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Rogers RR, Frantz JA. Infant formula with protein-energy ratio of 1,7/100Kcal is adequate but may not be safe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 495-501.
17. 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.
18. 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 Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 145-53.
19. 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.
20. 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 Paediatr* 1994; 83: 481-5.
21. 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.
22. DeLucchi C, Pita ML, Faus MJ, Molina JA, 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.

23. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1052S-1057S.
24. Taylor GR, Williams CM. Effects of probiotics and prebiotics on blood lipids. *Br J Nutr* 1998; 80: S225-30.
25. Scientific Committee on Food – European Commission. Statement on the use of resistant short chain carbohydrates (oligofructose e oligogalactose) in infant formulae and in follow-on formulae. SCF/CS/NUT/IF35 Final; 27 September 2001.
26. Decsi T, Thiel I, Koletzko B. Essential fatty acids in full term infants fed breast milk or formula. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72: F23-8.
27. Makrides M, Neumann M, Simmer K, Pater J, Gibson R. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet* 1995; 345: 1463-8.
28. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, Uauy R, Yamashiro Y, Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001; 90: 460-4.
29. Carnielli VP, Luijendijk IH, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart 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.
30. Lonnerdal B, Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula. *Acta Paediatr* 1994; 83: 367-73.
31. Tyralla EE, Borschel MW, Jacobs JR. Selenate fortification of infant formulas improves the selenium status of preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 860-5.
32. Van Dael P, Davidson L, Ziegler EE, Fay LB, Barclay D. Comparison of selenite and selenate apparent absorption and retention in infants using stable isotope methodology. *Pediatr Res* 2002; 51: 71-5.
33. 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.
34. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 1998; 101: 148-53.
35. Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Launiala K, Rey J, Rubino A, Schoch G, Senterre J, Tormo R. Comment on the composition of soy protein based infant and follow-up formulas. ESPGAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1001-5.
36. Kerner JA. Use of infant formulas in preventing or postponing atopic manifestations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 442-6.
37. Bosscher D, Lu Z, Janssens G, Van Caillie-Bertrand M, Robberecht H, De Rycke H, De Wilde R, Deelstra H. In vitro availability of zinc from infant foods with increasing phytic acid contents. *Br J Nutr* 2001; 86: 241-7.
38. 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.
39. Rigo J, Salle BL, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of various protein hydrolysate formulae in term infants during the first month of life. *Acta Paediatr* 1994; Suppl 402: 100-4.
40. Martinez GA, 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.
41. Freeman V, van't Hof M, Haschke F. Patterns of milk and food intake in infants from birth to age 36 months: the Euro-growth study. *IJ Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 Suppl 1: S76-85.
42. Montalto MB, Benson JD. Nutrient intakes of older infants: effect of different milk feedings. *J Am Coll Nutr* 1986; 5: 1331-41.
43. Horst CH, Oberman-de Boer GL, Kromhout D. Type of milk feeding and nutrient intake during infancy. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 865-71.
44. Joint FAO/WHO/UNU expert Consultation. Energy and protein requirements. WHO, Technical Report Series 724, 1985.
45. Oti-Boateng P, Seshadri R, Petrick S, Gibson RA, Simmer K. Iron status and dietary iron intake of 6-24-month-old children in Adelaide. *IJ Paediatr Child Health* 1998; 34: 250-3.
46. Ziegler EE, Fomon SJ. Cow milk, gastrointestinal blood loss and iron nutritional status of infants. In: Hamburg RN, ed. Food intolerance. New York: Raven Press, 1989.
47. Tunnessen WW, Oski FA. Consequences of starting whole cow milk at 6 months of age. *J Pediatr* 1987; 111: 813-6.
48. Martinez GA, Ryan AS. Nutrient intake in the United States during the first 12 months of life. *J Am Diet Assoc* 1985; 85: 826-30.
49. Haschke F, Pietschnig B, Vanura H, Heil M, Steffan I, Hobiger G, Schuster E, Camaya Z. Iron intake and iron nutritional status of infants fed iron-fortified beikost with meat. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 108-12.
50. Gross MA. The relationship between milk protein and iron content on hematologic values in infancy. *J Pediatr* 1986; 73: 521-30.
51. Monson ER, Cook JD. Food iron absorption in human subjects. The effects of calcium and phosphate salts on the absorption of nonheme iron. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1142-8.
52. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973-6.
53. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof M, Haschke F, and the Euro-Growth Iron Study group. Prevalence of iron deficiency in European infants at 12 months of age and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth Study). *Acta Paediatr* 2001; 90: 492-8.
54. Zlotkin SH, Marie MS, Kopelman H, Jones A, Adam J. The prevalence of iron depletion and iron deficiency anaemia in a randomly selected group of infants from four canadian cities. *Nutr Res* 1996; 16: 729.
55. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 683-90.
56. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manuel M, Chacon ME. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. *Child Dev* 1998; 69: 24-36.
57. Lozoff B, Jimenez E, Wolf A. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325: 687-94.
58. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986; 61: 849-57.
59. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: E51.
60. Pizarro F, Yip R, Dallman PR, Olivares M, Hertrampf E, Walter T. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1991; 118: 687-92.
61. Moffatt ME, Longstaffe S, Besant J, Dureski C. Prevention on iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: A randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994; 125: 527-34.
62. Walter T, Pino P, Pizarro F, Lozoff B. Prevention of iron-deficiency anemia: comparison of high- and low-iron formulas in

- term healthy infants after six months of life. *J Pediatr* 1998; 132: 635-40.
63. Haschke F, Pietschnig B, Vanura H, Heil M, Steffan I, Hobinger G, Schuster E, Camaya Z: Iron intake and iron nutritional status of infants fed iron-fortified beikost with meat. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 108-12.
 64. Calvo EB, Gnazzo N: Prevalence of iron deficiency in children aged 9-24 mo from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 534-40.
 65. McCartney AL, Wenzhi W, Tannock GW: Molecular analysis of the composition of the bifidobacterial and lactobacillus microflora of humans. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62: 4608-13.
 66. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH: Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046-9.
 67. Majamaa H, Isolauri E: Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 170-85.
 68. Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Washington, D.C.: National Research Council, National Academy of Science USA, 1989.
 69. Bramhagen A-C, Axelsson I: Iron status of children in southern Sweden: effects of cow's milk and follow-on formula. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1333-7.
 70. Persson LA, Lundstrom M, Lonnerdal B, Hernell O: Are weaning foods causing impaired iron and zinc status in 1-year-old Swedish infants? A cohort study. *Acta Paediatr* 1998; 87: 618-22.
 71. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: The use of whole cow's milk in infancy. *Pediatrics* 1992; 89: 1105-9.
 72. Fonatine JL: Indications et contre-indications des produits diététiques infantiles. *Réal Pédiatr* 1996; 31: 15-8.
 73. Ricour C, Chisolfi J, Putet G, Goulet O: *Traité de Nutrition Pédiatrique*. Maloine, Paris, 1993.
 74. Schrandt JJ, Van der Bogart JO, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, Knijten RH, Kester AD: Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 640-4.
 75. Host A: Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (Suppl 5): 1-36.
 76. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Klementti P, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Vaarala O, Savilahti E: Breast-feeding and the development of cow's milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478: 121-30.
 77. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Savilahti E: Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 457-61.
 78. Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM, Strobel S, Wahn U: Hydrolysed cow's milk formula. Allergenicity and use in treatment and prevention. A position paper of ESPACI. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-11.
 79. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic Infant Formulas. *Pediatrics* 2000; 106: 346-9.
 80. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Whan U, Aggett P, Bresson J-L, Hernell O, Lafeber H, Michaelsen KF, Micheli J-L, Rigo J, Weaver L, Heymans H, Strobel S, Vandenplas Y: Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on hypoallergenic formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-4.
 81. Chandra RK: Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 380-8.
 82. Friedrichs F: First results of the GINI Study. *Padiatrische Allergologie* 2001; 2: 12-3.
 83. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP et al: Comparison of a partially hydrolysed infant formula with two extensively hydrolysed formulas for allergy prevention: a prospective, randomised study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 149-61.
 84. J Salazar-de-Sousa: Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 2000; 83: 88.
 85. Rigo J, Salle BL, Cavero E, Richard P, Putet G, Senterre J: Plasma amino acid and protein concentrations in infants fed human milk or a whey protein hydrolysate formula during the first month of life. *Acta Paediatr* 1994; 83: 127-31.
 86. Decsi T, Veitl V, Burus I: Plasma amino acid concentrations indexes of protein metabolism and growth in healthy, full-term infants fed partially hydrolysed infant formula. *J Ped Gastroenter Nutr* 1998; 27: 12-6.
 87. Vandenplas Y, Hauser B, Blecker U, Suys B, Peeters S, Keymolen K, Loeb H: The nutritional value of a whey hydrolysate formula compared with a whey-predominant formula in healthy infants. *J Ped Gastroenter Nutr* 1993; 17: 92-6.
 88. Jochum F, Fuchs A, Menzel H, Lombeck I: Selenium in German infants fed breast milk or different formulas. *Acta Paediatr* 1995; 84: 859-62.
 89. Szajewska H, Albrecht P, Stoitiska B, Prochowska A, Gawecka A, Laskowska-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.
 90. Decsi T, Veitl V, Szasz M, Pintér Z, Méhes K: Plasma amino acid concentrations in healthy full-term infants fed hydrolysed infant formula. *J Ped Gastroenter Nutr* 1996; 22: 62-7.
 91. de Boissieu D, Dupont C: Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr* 2000; 136: 119-20.
 92. 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.
 93. de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C: Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr* 1997; 131: 744-7.
 94. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: S1-S31.
 95. Vandenplas Y, Belli D, Cadranet S, Cucchiara S, Dupont C, Heymans H, Polanco I: Dietary treatment for regurgitation - recommendations from a working party. *Acta Paediatr* 1998; 87: 462-8.
 96. Vandenplas Y, Lifshitz JZ, Orenstein S, Lifschitz CH, Shepherd RW, Cassaubon PR, Muinos WI, Fagundes-Neto U, Garcia Aranda JA, Gentles M, Santiago JD, Vanderhoof J, Yeung CY, Moran JR, Lifshitz F: Nutritional management of regurgitation in infants. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 308-16.
 97. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou PH, Cadranet S, Cezard JP, Cucchiara S, Dupont C, Faure C, Gottrand F, Hassall E, Heymans HS, Kneepkens CM, Sandhu BK: Current concepts and issues in the management of regurgitation of infants: a reappraisal Management guidelines from a working party. *Acta Paediatr* 1996; 85: 531-4.

98. Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi, Casteels A, Mahler T, Loeb HA. A clinical trial with an «anti-regurgitation» formula. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 419-23.
99. Bosscher D, Van Caillie-Bertrand M, Van Dyck K, Robberecht H, Van Cauwenbergh R, Deelstra H. Thickening infant formula with digestible and indigestible carbohydrate: availability of calcium, iron, and zinc in vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 373-8.
100. Bosscher D, Van Caillie-Bertrand M, Deelstra H. Effect of thickening agents, based on soluble dietary fiber, on the availability of calcium, iron, and zinc from infant formulas. *Nutrition* 2001; 17: 614-8.
101. European Commission Scientific Committee for Food. Opinion on certain additives to foods for infants and young children in good health and in foods for special medical purposes for infants and young children: locust bean gum. Document XXIV/1270/97 1997; Annex II: E410.
102. Aggett PJ, Agostoni C, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HL, Michaelsen KF, Milla P, Rigo J, Weaver LT. Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 496-8.
103. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 438-43.
104. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatric Research* 1995; 38: 733-9.
105. Lucas A, Fewtrell MS, Davies PS, Bishop NJ, Clough H, Cole TJ. Breastfeeding and catch-up growth in infants born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1997; 86: 564-9.
106. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985; 75: 976-86.
107. Faerk J, Petersen S, Peitersen B, Michaelsen KF. Diet, growth, and bone mineralization in premature infants. *Adv Exp Med Biol* 2001; 501: 479-83.
108. Ziegler EE. Breast-milk fortification. *Acta Paediatr* 2001; 90: 720-3.
109. Nicholl RM, Gamsu HR. Changes in growth and metabolism in very low birthweight infants fed with fortified breast milk. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1056-61.
110. Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 254-62.
111. Mihatsch WA, Pohlandt F. Protein hydrolysate formula maintains homeostasis of plasma amino acids in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 406-10.
112. Rigo J, Senterre J. Metabolic balance studies and plasma amino acid concentrations in preterm infants fed experimental protein hydrolysate preterm formulas. *Acta Paediatr* 1994; Suppl 405: 98-104.
113. Boehm G, Borte M, Bohles HJ, Muller H, Kohn G, Moro G. Docosahexaenoic and arachidonic acid content of serum and red blood cell membrane phospholipids of preterm infants fed breast milk, standard formula or formula supplemented with n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 410-6.
114. Aggett P, Bresson JL, Hernell O, Koletzko B, Lafeber H, Michaelson KF, Micheli JL, Ormison A, de Sousa JS, Weaver L. Comment on the vitamin E content in infant formulas, follow-on formulas, and formulas for low birth weight infants. ESPGHAN Committee on Nutrition. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 351-2.
115. Decsi T, Burus I, Koletzko B. Effects of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on plasma amino acids and indices of protein metabolism in infants: results from a randomized clinical trial. *Ann Nutr Metab* 1998; 42: 195-201.
116. Makridis M, Neumann MA, Simmer K, Gibson RA. Dietary long-chain polyunsaturated fatty acids to not influence growth of term infants: a randomised clinical trial. *Pediatrics* 1999; 104: 468-75.
117. Vanderhoof J, Gross T, Clandinin T, Porcelli P, DeCristofaro J, Rhodes T, Tsang R, Shattuck K, Cowett R, Adamkin D, McCarton C, Heird W, Hook-Morris B, Pereira G, Chan G, Van Aerde J, Boyle F, Pramuk K, Euler A, Lien EL. Evaluation of a long-chain polyunsaturated fatty acid supplemented formula on growth, tolerance and plasma lipids in preterm infants up to 48 weeks postconceptional age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 318-26.
118. Heubi J, Karasov R, Reisinger K, Blatter M, Rosenberg L, Vanderhoof J, Darden PM, Safier J, Martin T, Euler AR. Randomized multicenter trial documenting the efficacy and safety of a lactose-free and a lactose-containing formula for term infants. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 212-7.

QUADRO III

Valores referentes à energia total, proteínas, hidratos de carbono e gordura dos leites humano, para lactentes, de transição, de crescimento e de vaca. Valores médios para o leite de mulher e de vaca e mediana, valores mínimos e máximos para os leites disponíveis no mercado português [kcal (VE) e gramas (macronutrientes) por 100 ml].

| | VE | Proteínas | Hidratos de Carbono | Gordura Total |
|-----------------------------------|------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| Leite de mulher (a) | 69 | 0.85 | 7.2 | 4.1 |
| Leites para lactentes | 67 (65 / 87) | 1.5 (1.2 / 1.9) | 7.4 (6.88 / 8.7) | 3.6 (3.2 / 4.1) |
| Leites de transição | 69.5 (64.2 / 76) | 1.9 (1.5 / 2.24) | 8.15 (7.3 / 9.1) | 3.25 (2.92 / 3.65) |
| Leites de crescimento (b) | (72 / 77) | (1.8 / 2) | (8.8 / 9.9) | (3.2 / 3.3) |
| Leite de vaca gordo (inteiro) (a) | 66 | 3.2 | 4.8 | 3.9 |

VE – valor energético

(a) B. Holland, I.D. Unwin, D. H. Buss, The Fourth Supplement to Mc Cance and Widdowson's. The composition of Food (4th Edition). The Royal Society of Chemistry and Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. 1989, pg. 12-15.

(b) Apenas não apresentados os valores mínimo e máximo devido ao reduzido número de leites por grupo.

QUADRO IV

Valores referentes à energia total, proteínas, hidratos de carbono e gordura dos restantes grupos de leites e fórmulas disponíveis no mercado português. Medianas, valores mínimos e máximos expressos em kcal (VE) e em gramas para os macronutrientes, por 100 ml.

| | VE | Proteínas | Hidratos de Carbono | Gordura Total |
|--------------------------------------|---------------|------------------|---------------------|------------------|
| Leites para R.N. de pré-termo | 80 (68 / 80) | 2.3 (2 / 2.4) | 7.8 (7.4 / 8.6) | 4.2 (3.5 / 4.5) |
| Leites HA para lactentes | 67 (66 / 74) | 1.6 (1.5 / 2.1) | 7.4 (6.8 / 8.6) | 3.6 (3.1 / 3.9) |
| Leites HA de transição | 72 (68 / 77) | 1.9 (1.7 / 2.2) | 8.7 (7.2 / 9.3) | 3.6 (3 / 3.6) |
| Leites AR para lactentes | 67 (64 / 69) | 1.7 (1.4 / 1.7) | 7.6 (7 / 8.1) | 3.4 (3.1 / 3.6) |
| Leites AR de transição | 70 (62 / 73) | 2.25 (2.1 / 2.3) | 8.45 (7.3 / 8.9) | 3.05 (2.7 / 3.1) |
| Dietas semi-elementares (a) | (67 / 72) | (1.8 / 2.5) | (6.9 / 7.8) | (3.6 / 3.8) |
| Leites sem lactose | 67 (58 / 70) | 1.7 (1.4 / 2.6) | 7.45 (7.2 / 9.2) | 3.45 (1.2 / 3.7) |
| Leites com baixo teor de lactose (a) | (62.6 / 65.4) | (1.5 / 2.1) | (6.5 / 7.3) | (2.9 / 3.6) |
| Fórmulas com proteína de soja (a) | (67 / 75) | (1.8 / 2) | (6.7 / 8.6) | (3.6 / 3.6) |

VE – Valor energético

(a) Apenas são apresentados os valores mínimo e máximo devido ao reduzido número de leites e fórmulas por grupo.

QUADRO V

Valores referentes às vitaminas hidrossolúveis dos leites humano, para lactentes, de transição, de crescimento e de vaca. (Valores médios, para o leite de mulher e de vaca e medianas, valores mínimos e máximos para os leites disponíveis no mercado português (mg e mcg por 100 ml).

| | C (mg) | B1 (mg) | B2 (mg) | B6 (mg) | B12 (mcg) | Ácido Fólico (mcg) |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| Leite de mulher (a) | 4 | 0.02 | 0.03 | 0.01 | 0.01 | 5 |
| Leites para lactentes | 8 (6.1 / 9) | 0.04 (0.04 / 0.1) | 0.1 (0.05 / 0.15) | 0.04 (0.04 / 0.06) | 0.2 (0.1 / 0.32) | 10 (4.5 / 13) |
| Leites de transição | 8.15 (6.1 / 15) | 0.06 (0.04 / 0.1) | 0.13 (0.06 / 0.16) | 0.05 (0.04 / 0.14) | 0.2 (0.1 / 0.55) | 10.5 (5.9 / 20) |
| Leites de crescimento (b) | (8 / 9.9) | (0.04 / 0.07) | (0.06 / 0.14) | (0.04 / 0.05) | (0.15 / 0.16) | (10 / 10.7) |
| Leite de vaca gordo (inteiro) (a) | Traços | 0.04 | 0.18 | 0.04 | 0.2 | 1 |

(a) B. Holland, I.D. Unwin, D. H. Buss, The Fourth Supplement to Mc Cance and Widdowson's The Composition of Food (4th Edition). The Royal Society of Chemistry and Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. 1989, pg. 12-15.

(b) Apenas são apresentados os valores mínimo e máximo devido ao reduzido número de leites por grupo.

QUADRO VI

Valores referentes às vitaminas hidrossolúveis dos restantes grupos de leites e fórmulas disponíveis no mercado português. Medianas, valores mínimos e máximos expressos em mg e mcg por 100 ml.

| | C (mg) | B1 (mg) | B2 (mg) | B6 (mg) | B12 (mcg) | Ácido Fólico (mcg) |
|--------------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| Leites para R.N. de pré-termo | 13 (8.6 / 16) | 0.1 (0.05 / 0.14) | 0.2 (0.11 / 0.2) | 0.1 (0.06 / 0.12) | 0.18 (0.17 / 0.2) | 48 (11 / 48) |
| Leites HA para lactentes | 8 (6.7 / 11.5) | 0.05 (0.04 / 0.05) | 0.1 (0.05 / 0.1) | 0.04 (0.04 / 0.05) | 0.2 (0.1 / 0.45) | 6 (4.6 / 11) |
| Leites HA de transição | 9 (7.25 / 22.4) | 0.06 (0.04 / 0.11) | 0.14 (0.06 / 0.18) | 0.062 (0.04 / 0.14) | 0.2 (0.13 / 0.5) | 12 (7.2 / 22) |
| Leites AR para lactentes | 8 (6.7 / 9) | 0.04 (0.04 / 0.1) | 0.1 (0.06 / 0.15) | 0.04 (0.04 / 0.06) | 0.2 (0.1 / 0.23) | 9.4 (5.9 / 11) |
| Leites AR de transição | 8.2 (7.8 / 8.3) | 0.04 (0.04 / 0.05) | 0.10 (0.1 / 0.11) | 0.04 (0.04 / 0.06) | 0.20 (0.1 / 0.21) | 9.6 (5.9 / 11) |
| Dietas semi-elementares (a) | (5.8 / 8.1) | (0.04 / 0.05) | (0.07 / 0.1) | (0.04 / 0.05) | (0.14 / 0.2) | (6.5 / 11) |
| Leites sem lactose | 7.95 (6.7 / 9) | 0.055 (0.04 / 0.1) | 0.10 (0.06 / 0.15) | 0.05 (0.03 / 0.06) | 0.2 (0.1 / 0.21) | 7.5 (5.9 / 11) |
| Leites com baixo teor de lactose (a) | (7.8 / 8.1) | (0.04 / 0.06) | (0.08 / 0.10) | (0.04 / 0.04) | (0.1 / 0.21) | (5.9 / 11) |
| Fórmulas com proteína de soja (a) | (6.8 / 9) | (0.05 / 0.1) | (0.06 / 0.15) | (0.04 / 0.06) | (0.14 / 0.21) | (0.008 / 0.01) |

(a) Apenas são apresentados os valores mínimo e máximo devido ao reduzido número de leites e fórmulas por grupo.

QUADRO VII

Valores referentes às vitaminas lipossolúveis dos leites humano, para lactentes, de transição, de crescimento e de vaca. Valores médios para o leite de mulher e de vaca e medianas, valores mínimos e máximos para os leites disponíveis no mercado português (mg e mcg por 100 ml)

| | A (mcg) | D (mcg) | E (mg) | K (mcg) |
|-----------------------------------|----------------|---------------|-------------------|----------------|
| Leite de mulher (a) | 58 | 0.04 | 0.34 | - |
| Leites para lactentes | 75 (58.5 / 84) | 1.1 (1 / 1.4) | 0.94 (0.54 / 1.7) | 4.9 (3 / 10) |
| Leites de transição | 75 (58.5 / 84) | 1.5 (1 / 2) | 0.8 (0.54 / 1.7) | 4.8 (2.4 / 10) |
| Leites de crescimento (b) | (60 / 72) | (1 / 1.9) | (0.6 / 1.3) | (3 / 5.4) |
| Leite de vaca gordo (inteiro) (a) | 47 | 0.03 | 0.07 | - |

(a) B. Holland, I.D. Unwin, D. H. Buss, The Fourth Supplement to McCance and Widdowson's. The composition of Food (4th Edition). The Royal Society of Chemistry and Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. 1989, pg. 12-15.

(b) Apenas não apresentados os valores mínimo e máximo devido ao reduzido número de leites por grupo.

QUADRO VIII

Valores referentes às vitaminas lipossolúveis dos restantes grupos de leites e fórmulas disponíveis no mercado português. Mediana, valores mínimos e máximos expressos em mg e mcg por 100 ml.

| | A (mcg) | D (mcg) | E (mg) | K (mcg) |
|--------------------------------------|----------------|-----------------|-------------------|------------------|
| Leites para R.N. de pré-termo | 100 (68 / 108) | 2 (1.65 / 2.4) | 2 (1 / 3.1) | 6.6 (4.5 / 9.6) |
| Leites HA para lactentes | 67 (58 / 85) | 1 (0.9 / 1.5) | 0.79 (0.54 / 1.6) | 5.2 (3.5 / 8.5) |
| Leites HA de transição | 70 (62 / 86.4) | 1.63 (1.14 / 2) | 0.77 (0.58 / 2.1) | 4.1 (2.9 / 5.6) |
| Leites AR para lactentes | 63 (55 / 75) | 1.1 (1 / 1.4) | 0.8 (0.54 / 1.7) | 5 (3.3 / 6.7) |
| Leites AR de transição | 59 (58.5 / 60) | 1.45 (1 / 1.9) | 0.87 (0.83 / 1.7) | 4.6 (3.3 / 5.4) |
| Fórmulas semi-elementares (a) | (66 / 81) | (1.08 / 1.3) | (0.6 / 1.2) | (5.1 / 6.8) |
| Leites sem lactose | 66 (56 / 85) | 1.05 (1 / 1.4) | 0.78 (0.54 / 1.7) | 5.05 (3.3 / 6.7) |
| Leites com baixo teor de lactose (a) | (58.5 / 63) | (1 / 1) | (0.87 / 1.7) | (3.3 / 5.5) |
| Fórmulas com proteína de soja (a) | (60 / 75) | (1 / 1.1) | (0.74 / 0.87) | (3.3 / 10) |

(a) Apenas são apresentados os valores mínimo e máximo devido ao reduzido número de leites e fórmulas por grupo.

QUADRO IX

Valores referentes a minerais dos leites humano, para lactentes, de transição, de crescimento e de vaca. Valores médios, para o leite de mulher e de vaca e medianas, valores mínimos e máximos para os leites disponíveis no mercado português (mg por 100 ml)

| | Sódio (mg) | Potássio (mg) | Cálcio (mg) | Fósforo (mg) | Ferro (mg) | Magnésio (mg) | Ca / P |
|-----------------------------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Leite de mulher (a) | 15 | 58 | 34 | 15 | 0.07 | 3 | 2.27 |
| Leites para lactentes | 18.2 (16 / 25) | 68 (58.5 / 88) | 49 (41 / 81) | 31 (21 / 51) | 0.74 (0.46 / 1.1) | 5.4 (4.1 / 6.4) | 1.7 (1.23 / 1.2) |
| Leites de transição | 30.5 (19.2 / 37) | 94.8 (79 / 107) | 89 (57 / 119) | 58 (32 / 86) | 1.2 (0.9 / 1.3) | 7 (4.5 / 8.3) | 1.55 (1.28 / 1.8) |
| Leites de crescimento (b) | (28 / 33) | (84 / 110) | (80 / 92) | (54 / 60) | (0.8 / 1.3) | (7 / 8.3) | (1.4 / 1.7) |
| Leite de vaca gordo (inteiro) (a) | 51 | 140 | 110 | 87 | 0.23 | 11 | 1.26 |

(a) B. Holland, I.D. Unwin, D. H. Buss, The Fourth Supplement to Mc Cance and Widdowson's. The Composition of Food (4th Edition). The Royal Society of Chemistry and Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. 1989, pg 12-15.

(b) Apenas são apresentados os valores mínimo e máximo devido ao reduzido número de leites por grupo.

QUADRO X

Valores referentes a minerais dos restantes grupos de leites e fórmulas disponíveis no mercado português. Medianas, valores mínimos e máximos expressos em mg por 100 ml.

| | Sódio (mg) | Potássio (mg) | Cálcio (mg) | Fósforo (mg) | Ferro (mg) | Magnésio (mg) | Ca / P |
|--------------------------------------|------------------|---------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| Leites para R.N. de pré-termo | 33 (29 / 39) | 80 (68 / 94) | 99 (80 / 100) | 50 (40 / 54) | 0.9 (0.34 / 1.2) | 8.3 (6.1 / 10) | 2 (1.8 / 2) |
| Leites HA para lactentes | 22 (16 / 35) | 71 (65 / 97) | 52 (38 / 61) | 30 (20 / 37) | 0.7 (0.4 / 1.1) | 5.3 (4.5 / 8.4) | 1.74 (1.5 / 2) |
| Leites HA de transição | 34 (23 / 39) | 94 (85 / 103.2) | 86 (70 / 99.2) | 55.2 (49 / 57) | 1.2 (0.9 / 1.3) | 7.6 (7 / 8.5) | 1.59 (1.25 / 1.8) |
| Leites AR para lactentes | 22.1 (16 / 26) | 75 (62 / 85) | 56 (39 / 78) | 44 (20 / 50.1) | 0.8 (0.7 / 0.9) | 5.7 (4.6 / 6) | 1.5 (1.25 / 1.8) |
| Leites AR de transição | 33.5 (31.2 / 34) | 101.4 (100 / 103.3) | 90.7 (78 / 100) | 62 (61.1 / 62) | 1.3 (1 / 1.4) | 7.8 (7.4 / 8.1) | 1.45 (1.3 / 1.6) |
| Fórmulas semi-elementares (a) | (20 / 44) | (66 / 90) | (54 / 78) | (27 / 51) | (0.9 / 1.2) | (7.4 / 9) | (1.5 / 2) |
| Leites sem lactose | 22.5 (16 / 31.2) | 72 (70 / 83.2) | 55.5 (50.7 / 66) | 35 (26 / 39) | 0.6 (0.1 / 0.9) | 6.25 (5.5 / 7) | 1.7 (1.5 / 2) |
| Leites com baixo teor de lactose (a) | (21 / 32.5) | (68.9 / 102.7) | (34 / 84.5) | (34 / 62.4) | (0.8 / 1) | (5.5 / 7.2) | (1.35 / 1.7) |
| Fórmulas com proteína de soja (a) | (19 / 32) | (72 / 81) | (63 / 67) | (38 / 50) | (0.8 / 1.2) | (6 / 7.5) | (1.3 / 1.66) |

(a) Apenas são apresentados os valores mínimo e máximo devido ao reduzido número de leites e fórmulas por grupo.