

CoFI - Consenso Sobre Fórmulas Infantis: A Opinião de Peritos Portugueses sobre a Sua Composição e Indicações



CoFI - Consensus on Infant Formulas: The Opinion of Portuguese Experts on Their Composition and Indications

Carla RÊGO^{1,2,3}, Luís PEREIRA-DA-SILVA^{4,5,6}, Ricardo FERREIRA⁷
 Acta Med Port 2018 Dec;31(12):754-765 • <https://doi.org/10.20344/amp.10620>

RESUMO

Introdução: O aleitamento materno tem benefícios únicos, sendo recomendado em exclusividade até ao sexto mês de idade e mantido durante a diversificação alimentar. Como alternativa, podem ser usadas fórmulas infantis, as quais procuram mimetizar o leite humano, promovendo um perfil metabólico e de crescimento semelhantes. Este estudo pretendeu avaliar a opinião de pediatras portugueses relativamente à composição, alegados benefícios e indicações das fórmulas infantis comercializadas em Portugal.

Material e Métodos: Estudo baseado no método de Delphi, com a aplicação de um questionário desenvolvido por uma comissão científica a um painel de pediatras peritos em nutrição pediátrica. O questionário foi aplicado em duas voltas, tendo a versão inicial 65 itens abrangendo 11 temas.

Resultados: Participaram 21 peritos, tendo sido atingida, após as duas voltas, 87,5% de respostas. Este painel foi consensual em 68,3% dos itens, nomeadamente na indicação das fórmulas infantis apenas nos que não podem beneficiar de aleitamento materno. O painel teve opiniões heterogêneas numa série de questões, destacando-se as relacionadas com vantagens e indicações das fórmulas 'especiais' ou modificadas (hidrólise parcial da proteína, anticólica, antirregurgitação e antiobstipação) e das fórmulas 'de crescimento' durante o segundo ano de vida.

Discussão: Houve um consenso alargado dos peritos quanto à qualidade nutricional, segurança alimentar e indicações atribuídas às fórmulas infantis comercializadas, nomeadamente as fórmulas para lactente e de transição.

Conclusão: O painel foi consensual relativamente à maioria dos tópicos inquiridos. A ausência de consenso verificou-se, de forma geral, em questões que na literatura permanecem em debate e carecem de evidência científica robusta.

Palavras-chave: Consenso; Fórmulas Infantis; Técnica Delphi

ABSTRACT

Introduction: Breastfeeding has unique health benefits. Exclusive breastfeeding is recommended during the first six months of life and should be maintained during complementary feeding. Alternatively, infant formulas, which are designed to mimic human breastmilk to promote similar metabolic and growth profiles, can be used. This study aimed to assess the opinion of Portuguese paediatricians with expertise in nutrition on the composition, benefits and indications of commercialised infant formulas.

Material and Methods: A survey based on the Delphi method with application of a questionnaire developed by a scientific committee was issued to a panel of paediatricians with expertise in nutrition. An initial questionnaire that included 65 items covering 11 areas was administered in two rounds.

Results: Twenty-one experts participated, and the final response rate was 87.5%. The panel was in agreement in 68.3% of the enquired items, namely that infant formulas should be used only when breastfeeding is not possible. Notwithstanding, the opinion of the panel was heterogeneous on a number of issues, particularly those related to the advantages and indications of 'special' or modified infant formulas (partially hydrolysed formulas and anti-colic, anti-constipation and anti-regurgitation formulas) and of young child formulas ('growing-up formulas').

Discussion: A wide consensus was recorded on the nutritional quality, food safety and indications attributed to commercialized infant formulas.

Conclusion: The opinion of Portuguese experts was consensual in most of the enquired topics. The absence of consensus was mostly related to issues that remain under debate in the literature and lack robust scientific evidence.

Keywords: Consensus; Delphi Technique; Infant Formula

INTRODUÇÃO

A alimentação infantil nos primeiros 1000 dias de vida é determinante para o estado de saúde do indivíduo, a curto e a longo prazo.^{1,2} O aleitamento materno apresenta um conjunto de benefícios amplamente reconhecidos, particularmente no que diz respeito à proteção imunológica e programação metabólica.³ A Organização Mundial da Saúde

1. Centro da Criança e do Adolescente. Hospital CUF. Porto. Portugal.

2. Center for Research in Health Technologies and Services – CINTESIS. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. Centre of Biotechnology and Fine Chemistry. Escola Superior de Biotecnologia do Porto. Universidade Católica Portuguesa. Porto. Portugal.

4. Medicina da Mulher, da Infância e da Adolescência. NOVA Medical School. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

5. Área da Mulher, da Criança e do Adolescente. Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

6. Dietética e Nutrição. Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa. Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa. Portugal.

7. Hospital Pediátrico de Coimbra. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Carla Rêgo. carlambssrego@gmail.com

Recebido: 05 de abril de 2018 - Aceite: 24 de agosto de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2018



(OMS) e a European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) recomendam a amamentação exclusiva até ao sexto mês, devendo o leite materno ser a fonte láctea preferencial durante a diversificação alimentar.^{4,5}

Não obstante, existe um conjunto de circunstâncias em que se torna necessário complementar ou substituir o leite materno. Em Portugal, a duração mediana do aleitamento materno exclusivo é de quatro meses, e apenas 20,6% dos lactentes beneficiam do aleitamento materno exclusivo até aos seis meses de idade.⁶ Nestas situações, as fórmulas infantis constituem a alternativa mais segura, pois a sua composição procura mimetizar o leite humano e promover perfis de crescimento, metabolismo, resposta imunológica e composição corporal semelhantes aos dos lactentes amamentados.

Ao longo dos últimos anos, tem-se observado uma otimização da composição das fórmulas infantis, não só no que respeita ao seu teor em macro e micronutrientes, mas também através da inclusão de nutrientes funcionais.⁷ Entre estes últimos destacam-se os ácidos gordos polinsaturados, o α -lactalbumina, o beta-palmitato, os nucleótidos, os prebióticos e os probióticos. Embora estas substâncias estejam presentes no leite humano, a sua adição às fórmulas infantis permanece um tema controverso, pois algumas alegações nutricionais e vantagens teóricas carecem de evidência científica robusta, estando essas dúvidas refletidas na mais recente publicação da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA).⁷

Este estudo teve por objetivo avaliar a opinião de um painel de peritos - pediatras portugueses com interesse em nutrição e gastroenterologia infantil - sobre os principais aspetos relacionados com a composição, alegados benefícios e indicações das fórmulas infantis comercializadas.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo, designado Consenso sobre Fórmulas Infantis (CoFI), baseou-se num inquérito estruturado em quatro fases, que decorreu entre novembro de 2016 e dezembro de 2017 (Fig. 1). A fase 1 correspondeu à constituição de uma comissão científica; a fase 2 à seleção e convite, por parte da comissão científica, de um painel nacional de peritos; a fase 3 à elaboração e envio de um questionário a ser aplicado aos peritos; e a fase 4 à análise e interpretação dos resultados do inquérito e redação dos resultados e conclusões.

A comissão científica, responsável pela direção do projeto, foi constituída por três pediatras com interesse e experiência em nutrição infantil. Com base numa pesquisa bibliográfica a partir de bases nacionais e internacionais, esta comissão selecionou um conjunto de 65 afirmações (itens) sobre a qualidade nutricional, segurança alimentar e indicações atribuídas às fórmulas infantis, com a seguinte distribuição: aspetos gerais (7), lípidos (2), hidratos de carbono (3), conteúdo proteico (14), fórmulas infantis especiais e modificadas (6), sistema imunitário, desenvolvimento cerebral e retina (4), vitamina D (3), cálcio (5), prebióticos

(9), probióticos (7), ferro (2), e fórmulas infantis ditas 'de crescimento' (3).

A comissão científica selecionou peritos Portugueses interessados em nutrição, distribuídos de forma o mais homogénea possível pelo território nacional, cumprindo os seguintes requisitos: i) ser pediatra com especial interesse em nutrição e gastroenterologia infantil; e ii) ser membro da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica. Após inscrição individual numa plataforma *online* criada para o efeito, o questionário foi distribuído pelos peritos que aceitaram participar.

A aplicação do questionário seguiu um método Delphi modificado.^{8,9} Originalmente, o método Delphi foi criado com o objetivo de gerar consenso através da recolha de opiniões de um painel de peritos feita de uma forma sistemática e iterativa.¹⁰ Uma das características deste método é que o painel é informado sobre o resultado das iterações anteriores antes de cada nova volta do processo, processo esse que continua até ser atingido um consenso considerado aceitável. Nesta modificação do método, as opiniões foram recolhidas através do preenchimento do questionário previamente elaborado pela comissão científica e a presença de consenso foi avaliada quantitativamente usando uma abordagem estatística baseada nas medianas e nos intervalos interquartil das respostas obtidas. De forma sumária, o questionário foi distribuído pelos membros do painel, aos quais foi pedido que manifestassem a sua opinião relativamente a cada item usando uma escala ordinal tipo Likert de 1 a 9 (1: discordo totalmente, 9: concordo completamente). Após uma primeira volta de respostas, os resultados foram analisados e os itens não consensuais reavaliados pela comissão científica, iniciando-se uma nova volta do questionário revisto. A existência de consenso foi definida pela mediana das respostas a cada item: quando a mediana se situou entre 1 e 3 considerou-se consenso em desacordo; quando a mediana se situou entre 7 e 9 considerou-se consenso em acordo; quando a mediana se situou entre 4 e 6 considerou-se não existir consenso. A definição de consenso exigiu ainda que o número de peritos que responderam fora dos intervalos 1 - 3 ou 7 - 9 fosse inferior a um terço do total (< 33,3%), e que o intervalo interquartil das medianas fosse igual ou inferior a 4 pontos. Os gráficos que ilustram os resultados foram feitos no programa Microsoft® *Excel for Mac* (versão 15.27) e no *Prism 7 for Mac OS X* (versão 7.0a). A operacionalização do estudo foi implementada e supervisionada por uma equipa técnica da Springer Healthcare Communications.

RESULTADOS

Vinte e dois dos 24 peritos convidados a participar aceitaram o convite, 21 (87,5%) dos quais completaram as duas voltas do questionário. Trinta e seis (55,4%) dos 65 itens inicialmente inquiridos foram consensuais na primeira volta (Fig. 2): itens 1, 2, 3, 6 e 7 (caráter geral); 9 (conteúdo lipídico); 10 e 11 (conteúdo em hidratos de carbono); 14, 15 e 22 a 26 (conteúdo proteico); 31 (fórmulas infantis especiais ou modificadas); 32 (sistema imunitário,

desenvolvimento cerebral e retina); 35 e 36 (conteúdo em vitamina D); 37 e 41 (conteúdo em cálcio); 42 e 46 a 49 (conteúdo em prebióticos); 50 a 55 (conteúdo em probióticos); 56 e 57 (conteúdo em ferro); e 58 e 59 (fórmulas 'de crescimento'). Dos itens não consensuais, a comissão científica eliminou cinco e reformulou os restantes. A percentagem de consenso obtida após a segunda volta do

questionário foi de 68,3% (Fig. 2), sendo que cinco dos itens reformulados obtiveram consenso na segunda volta: 4 e 5 (questões de caráter geral), 12 (conteúdo em hidratos de carbono), e 13 e 20 (conteúdo em proteínas). Dos 41 itens consensuais, 40 obtiveram concordância, e apenas um (56) foi consensual na discordância. No final da segunda volta permaneceram não consensuais os itens 8

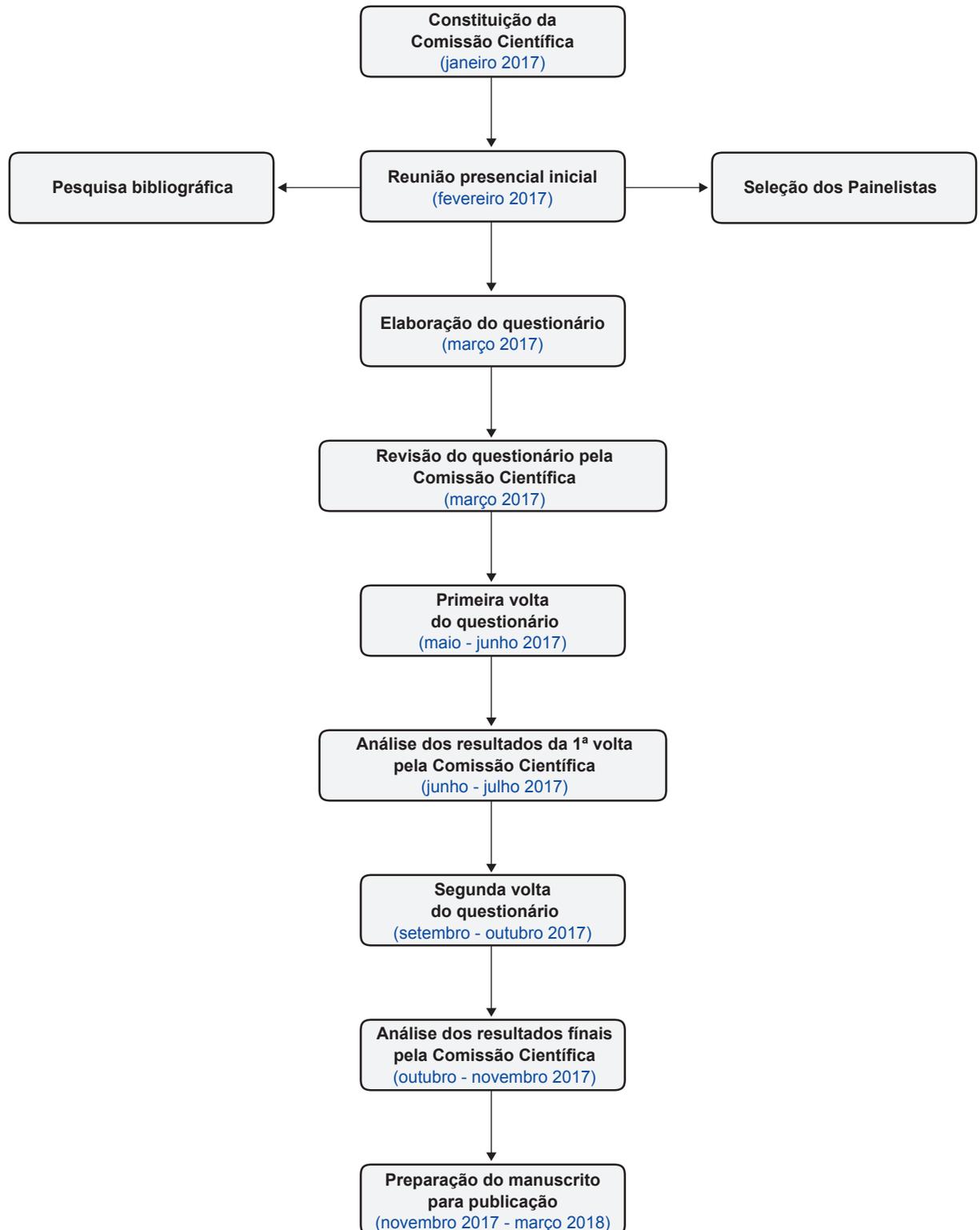


Figura 1 – Esquema geral do estudo CoFI

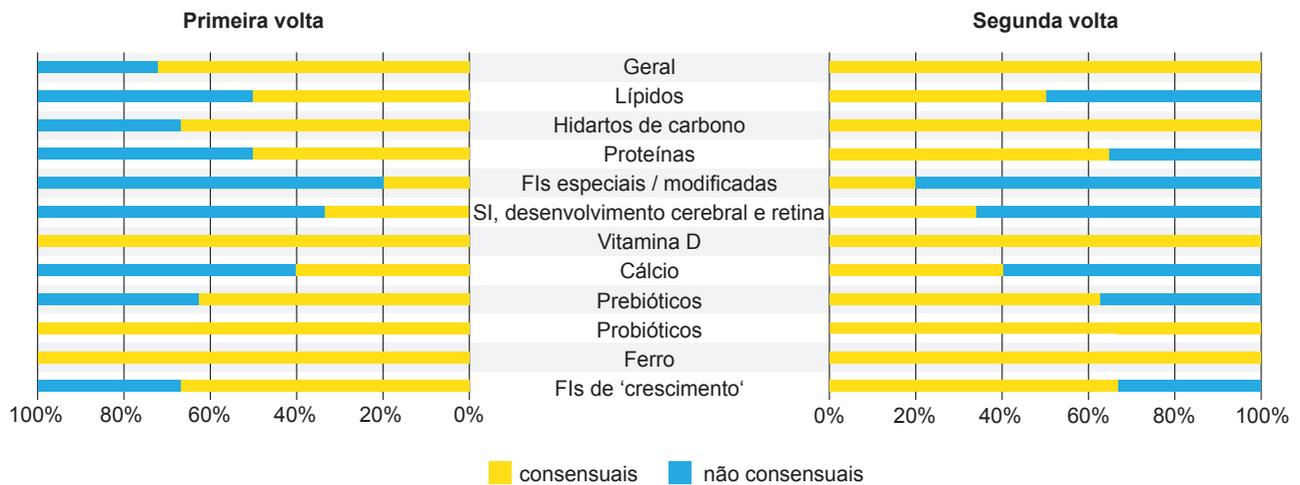


Figura 2 – Percentagem de consenso obtido para cada conjunto de itens após a primeira e segunda voltas do questionário (relativamente ao número final de itens após a segunda volta).

FIs: fórmulas infantis; SI: sistema imunitário

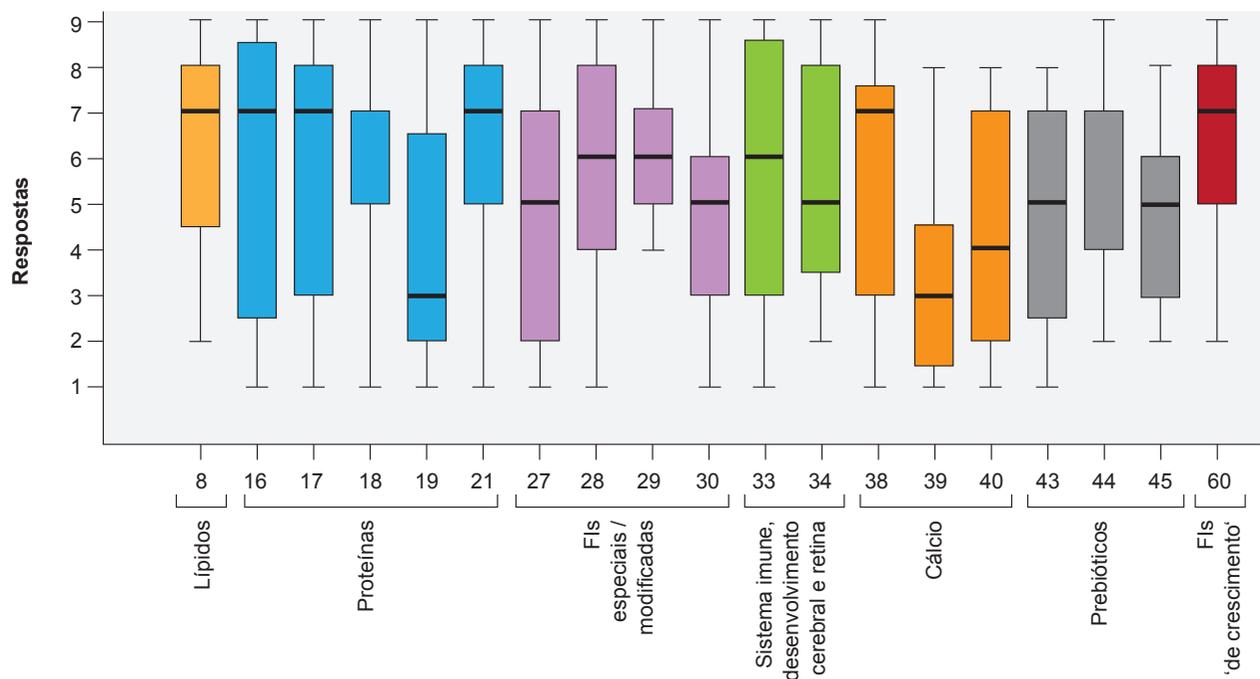


Figura 3 – Itens não consensuais após a segunda volta do questionário e respetiva localização das respostas na escala de Likert.

(conteúdo em lípidos), 16 a 19 e 21 (conteúdo proteico), 27 a 30 (fórmulas infantis especiais ou modificadas), 33 e 34 (sistema imunitário, desenvolvimento cerebral e retina), 38 a 40 (conteúdo em cálcio), 43 a 45 (conteúdo em prebióticos) e 60 (fórmulas 'de crescimento'). A Fig. 3 mostra a mediana e a distribuição das respostas dos itens não consensuais.

De realçar que todas as questões de carácter geral, e as relativas aos conteúdos em hidratos de carbono (Tabela 1), vitamina D, probióticos e ferro (Tabela 2), foram consensuais: destas, as respeitantes aos três últimos grupos obtiveram consenso na primeira volta do questionário (Fig. 2).

DISCUSSÃO

Os resultados deste inquérito mostraram que os peritos foram consensuais na maioria (68,3%) das questões colocadas. De referir que um estudo similar realizado em Espanha demonstrou um consenso ligeiramente menor (64,6%).¹¹

A recomendação do aleitamento materno exclusivo até ao final do primeiro semestre de vida foi consensual, assim como os benefícios do leite humano dependerem da especificidade dos seus constituintes nutricionais e não nutricionais e do seu impacto no crescimento e promoção da saúde. Esta atitude vai ao encontro das diretrizes da OMS e da ESPGHAN sobre a importância do aleitamento

Tabela 1 – Resultados do questionário após a segunda volta: itens de carácter geral e macronutrientes

Itens	Mediana	Porcentagem de votos fora do intervalo*	Resultado
Geral			
1. O aleitamento materno exclusivo durante os primeiros seis meses de vida é considerado o <i>gold standard</i> da alimentação da criança nascida de termo e saudável.	9	0,0%	Consensual na concordância
2. Os benefícios exclusivos do leite materno resultam da combinação única dos seus componentes nutricionais (proteínas, hidratos de carbono, lípidos, fibras, vitaminas e minerais) e não nutricionais (células, hormonas etc.).	9	0,0%	Consensual na concordância
3. As fórmulas para lactente estão indicadas desde o nascimento, em lactentes que não podem beneficiar do leite materno.	9	0,0%	Consensual na concordância
4. As fórmulas de transição podem ser utilizadas apenas a partir dos seis meses de idade.	9	0,0%	Consensual na concordância
5. As fórmulas "de crescimento" podem ser utilizadas a partir dos 12 meses de idade.	8	19,1%	Consensual na concordância
6. Em crianças de 1 - 3 anos, as fórmulas "de crescimento" permitem assegurar um menor risco de sobrecarga renal de solutos e um aporte adequado de ferro, em relação ao leite de vaca inteiro.	8	14,3%	Consensual na concordância
7. As fórmulas "de crescimento" têm um perfil lipídico mais adequado em relação ao leite de vaca inteiro.	7	19,1%	Consensual na concordância
Lípidos			
8. O aporte de gordura nas fórmulas para lactente provem de óleos vegetais, que têm um perfil mais adequado para o lactente, comparativamente aos de origem animal.	7	38,1%	Não consensual
9. A adição de beta-palmitato nas fórmulas infantis resulta numa menor formação de sabões cálcicos e aproxima-as do perfil do leite materno.	8	14,3%	Consensual na concordância
Hidratos de carbono			
10. A lactose nas fórmulas infantis facilita a absorção de cálcio.	8	14,3%	Consensual na concordância
11. A lactose, sendo o macronutriente em maior quantidade no leite materno, não deve ser substituída nas fórmulas infantis destinadas a lactentes saudáveis.	8	14,3%	Consensual na concordância
12. A substituição parcial da lactose das fórmulas infantis por polímeros de glucose ou dextrinomaltose, tem por objetivo melhorar a sua digestibilidade.	8	28,6%	Consensual na concordância

(continua na próxima página)

materno.^{4,5}

Na impossibilidade da amamentação, houve consenso na utilização das fórmulas para lactente (desde o nascimento), de transição (a partir dos seis meses) e 'de crescimento' (a partir dos doze meses). No que respeita às fórmulas 'de crescimento', foi também consensual que a sua utilização tem vantagens quando comparada ao leite de vaca inteiro. Muito embora não existam ainda recomendações oficiais que apoiem o uso preferencial das fórmulas 'de crescimento' após o primeiro ano de vida, são lógicas as suas vantagens nutricionais, comparativamente ao leite de vaca, nomeadamente no que reporta ao seu teor proteico e composição lipídica, como admitiu recentemente a ESPGHAN.¹²

Relativamente aos lípidos, a opinião dos peritos foi consensual no que respeita à adição de beta-palmitato nas fórmulas infantis, aproximando-as do perfil do leite humano e resultando numa menor formação de sabões cálcicos. Este conceito é apoiado pela literatura, que demonstra uma

associação entre o beta-palmitato e a melhoria da absorção de lípidos e de cálcio, bem como a uma modificação favorável da microflora, com melhoria do trânsito intestinal e redução da obstipação.¹³ Já no que diz respeito à origem vegetal das gorduras nas fórmulas infantis, não obstante a mediana das classificações ser de sete, não houve consenso entre o painel de peritos. Algumas fórmulas infantis têm na sua composição uma percentagem de gordura láctea ou de óleos de peixe, mas todas contêm maioritariamente ou exclusivamente óleos vegetais (como por exemplo de soja, coco e/ou girassol). As misturas de óleos vegetais nas fórmulas infantis pretendem mimetizar a relação entre ácidos gordos saturados, monoinsaturados e polinsaturados do leite humano. É importante referir que a quantidade e qualidade da gordura na alimentação do lactente são determinantes para a maturação do sistema nervoso central, da retina e das membranas celulares.¹⁴⁻¹⁶

O bloco de questões relativas aos hidratos de carbono obteve total consenso após a segunda volta do

Tabela 1 – Resultados do questionário após a segunda volta: itens de carácter geral e macronutrientes (secção final)

Itens	Mediana	Porcentagem de votos fora do intervalo*	Resultado
Proteínas			
13. As fontes proteicas autorizadas nas fórmulas infantis podem ser de origem animal (leite de vaca ou de cabra) ou vegetal (soja).	8	23,8%	Consensual na concordância
14. As fórmulas para lactente devem conter uma proporção de caseína/seroproteínas de 40/60, semelhante à do leite materno.	8	23,8%	Consensual na concordância
15. O teor elevado de proteínas nas fórmulas infantis tem sido associado a um maior risco de obesidade.	9	0,0%	Consensual na concordância
16. O intervalo recomendado para a densidade proteica das fórmulas infantis com proteína animal não hidrolisada, segundo a European Food Safety Authority (EFSA), é de 1,8 - 2,5 g/100 kcal, estando valores mais baixos associados a insegurança nutricional.	6	76,2%	Não consensual
17. No que diz respeito ao perfil proteico, as fórmulas infantis com hidrólise proteica têm menor qualidade nutricional do que as fórmulas com proteína inteira.	5	66,7%	Não consensual
18. O uso de proteínas parcialmente hidrolisadas nas fórmulas infantis melhora a sua digestibilidade.	7	42,9%	Não consensual
19. As proteínas parcialmente hidrolisadas são úteis no tratamento das cólicas do lactente.	3	47,6%	Não consensual
20. O uso de fórmulas com proteínas parcialmente hidrolisadas é uma alternativa nutricional semelhante às fórmulas com proteína inteira.	7	28,6%	Consensual na concordância
21. As fórmulas para lactente com proteína parcialmente hidrolisada são recomendadas para a prevenção de alergia em crianças com risco atópico (história familiar de atopia).	7	47,6%	Não consensual
22. Administrar um biberão de fórmula para lactente com proteína intacta, é suficiente para induzir uma sensibilização alérgica.	8	14,3%	Consensual na concordância
23. O aumento do teor em alfa-lactoalbumina nas fórmulas infantis permitiu melhorar a qualidade e diminuir a densidade proteica.	8	4,8%	Consensual na concordância
24. A adição de alfa-lactoalbumina nas fórmulas infantis pode melhorar o perfil de aminoácidos essenciais com vantagens ao nível do neurodesenvolvimento.	8	28,6%	Consensual na concordância
25. A qualidade proteica das fórmulas infantis resulta da aproximação do seu aminoácidoograma ao do leite materno.	9	0,0%	Consensual na concordância
26. A beta-lactoglobulina é a fração proteica com maior potencial alergénico.	8	19,1%	Consensual na concordância

* Percentagem de respostas cujo valor é superior ou inferior ao intervalo de três pontos em que se encontra contida a mediana, podendo este ser 1 a 3, 4 a 6 ou 7 a 9

questionário: os peritos concordaram na importância da lactose nas fórmulas infantis, tendo em conta o seu papel determinante na absorção do cálcio e a sua associação a um equilíbrio benéfico da microbiota intestinal, com vantagens para a saúde futura.¹⁷ Também houve consenso quanto às vantagens da substituição parcial da lactose por polímeros de glicose ou dextrinomaltose, visando uma maior digestibilidade. Importa referir que as fórmulas com baixo teor em lactose estão associadas a menor absorção de cálcio, mas sem compromisso das suas necessidades no lactente desde que sejam ingeridas nas quantidades recomendadas.¹⁸

As questões relacionadas com o conteúdo proteico das fórmulas infantis destacaram-se pela ausência de consenso em muitos aspetos. Houve consenso relativamente às fontes proteicas autorizadas para o fabrico das fórmulas infantis (animal: vaca ou cabra ou vegetal, soja) e à proporção recomendada de caseína e seroproteína das fórmulas para lactente, visando a aproximação do aporte de aminoácidos ao encontrado no leite humano. Também foi

reconhecido pela totalidade dos peritos a associação entre o elevado teor proteico das fórmulas infantis e o risco de obesidade, o que reflete uma elevada sensibilidade dos profissionais para este tema. De forma surpreendente, não se registou consenso relativamente ao intervalo de segurança recomendado para a densidade proteica nas fórmulas infantis com proteína animal não hidrolisada (1,8 – 2,5 g/100 kcal),¹⁹⁻²¹ o que poderá merecer reflexão. Vários estudos sugerem que um teor proteico superior a este intervalo nas fórmulas infantis, particularmente durante o primeiro ano de vida, se associa a maior risco de obesidade em idade pediátrica e na idade adulta. Por outro lado, as comissões de nutrição infantil de referência consideram 1,8 g/100 kcal o valor mínimo necessário para garantir um adequado crescimento e desenvolvimento durante os primeiros meses de vida, sendo esta recomendação apoiada pela legislação em vigor.^{4,19,22} As necessidades proteicas decrescem a partir do quarto mês de vida, o que está de acordo com o menor teor proteico do leite humano a partir

Tabela 2 – Resultados do questionário após a segunda volta: outras fórmulas, sistema imunitário, desenvolvimento celular e retina, vitamina D, cálcio, prebióticos, probióticos, ferro e fórmulas 'de crescimento'

Itens	Mediana	Porcentagem de votos fora do intervalo*	Resultado
Outras fórmulas: fórmulas especiais/ fórmulas modificadas			
27. As fórmulas 'antirrefluxo' (AR) são úteis nos lactentes com refluxo gastroesofágico fisiológico, por diminuírem o número e a intensidade dos episódios de regurgitação.	5	85,7%	Não consensual
28. A utilização de fórmulas 'antirrefluxo' (AR) está associada a alteração da biodisponibilidade do cálcio, de outros oligoelementos e de macronutrientes.	6	71,4%	Não consensual
29. As fórmulas 'antiobstipação' (AO) são eficazes na prevenção e tratamento da obstipação funcional do lactente, por serem suplementadas com ácido palmítico na posição beta e prebióticos GOS/ FOS.	6	33,3%	Não consensual
30. As fórmulas 'anticólicas' (AC) baseiam a sua eficácia pelo teor reduzido de lactose.	5	47,6%	Não consensual
31. As fórmulas 'antirrefluxo' (AR) são de indicação clínica específica e, como tal, o seu uso deve ser restrito a lactentes com patologia.	9	0,0%	Consensual na concordância
Sistema Imunitário, desenvolvimento cerebral e retina			
32. A adição de ácido docosahexanoico (DHA) é vantajosa para o adequado desenvolvimento do sistema nervoso do lactente de termo e a sua suplementação deve ser obrigatória nas fórmulas para lactente.	8	28,6%	Consensual na concordância
33. A adição de ácido araquidónico (ARA) é importante para o adequado desenvolvimento do sistema nervoso e a sua suplementação é obrigatória nas fórmulas para lactente.	6	71,4%	Não consensual
34. Os nucleótidos têm importantes efeitos na maturação do sistema imunitário e na prevenção de diarreias e, como tal, a sua suplementação nas fórmulas para lactente deve ser obrigatória.	5	66,7%	Não consensual
Vitamina D			
35. Devem ser administrados suplementos de vitamina D aos lactentes menores de um ano, alimentados com fórmulas infantis.	9	4,8%	Consensual na concordância
36. Os lactentes exclusivamente amamentados devem receber suplemento de vitamina D.	9	4,8%	Consensual na concordância
Cálcio			
37. A biodisponibilidade do cálcio no leite materno é maior do que nas fórmulas infantis.	9	4,8%	Consensual na concordância
38. O teor de cálcio nas fórmulas para lactente deve ser superior ao do leite materno.	7	42,9%	Não consensual
39. As crianças alimentadas com fórmula sem lactose, como único alimento lácteo, necessitam de suplementação de cálcio.	3	38,1%	Não consensual
40. Uma das vantagens para a recomendação das fórmulas 'de crescimento' em crianças de 1-3 anos é o seu maior conteúdo de cálcio relativamente ao leite de vaca.	4	81,0%	Não consensual
41. Para uma melhor absorção de cálcio, é importante que a relação Ca/P nas fórmulas infantis não seja inferior a 1 nem superior a 2.	9	4,8%	Consensual na concordância

(continua na próxima página)

do final do primeiro trimestre de amamentação. De momento, aguarda-se a aprovação pela EFSA de uma proposta de redução do teor proteico das fórmulas de transição (após os 4 - 6 meses) para 1,6 g/100kcal, mantendo-se o limite inferior de segurança em 1,8 g/100 kcal nas fórmulas para lactentes até aos seis meses de idade.²³ Importa referir que o valor mínimo de segurança mais elevado para estas fórmulas depende do efeito limitante de alguns aminoácidos essenciais com menor concentração, nomeadamente o triptofano e a cisteína.²⁴⁻²⁵ A ausência de consenso neste

ponto, referida anteriormente, poderá dever-se à eventual confusão gerada pela muito recente proposta de redução do teor proteico das fórmulas de transição.²³

Relativamente às fórmulas com hidrólise parcial da proteína, os peritos consideraram que estas são uma alternativa nutricional sobreponível às fórmulas com proteína inteira, não havendo consenso sobre a sua indicação em situações de desconforto intestinal (visando melhor digestibilidade), redução das cólicas do lactente ou prevenção de alergia em crianças com risco familiar. Efetivamente, a

Tabela 2 – Resultados do questionário após a segunda volta: outras fórmulas, sistema imunitário, desenvolvimento celular e retina, vitamina D, cálcio, prebióticos, probióticos, ferro e fórmulas 'de crescimento' (secção final da Tabela)

Itens	Mediana	Porcentagem de votos fora do intervalo*	Resultado
Prebióticos			
42. O potencial efeito bifidogénico dos prebióticos depende da dose e do tipo.	9	4,8%	Consensual na concordância
43. Os prebióticos adicionados às fórmulas infantis têm utilidade na prevenção de alergias em lactentes com risco atópico.	5	71,4%	Não consensual
44. Os prebióticos por serem fibras, ao serem adicionados às fórmulas infantis, têm efeito benéfico em lactentes com obstipação.	7	47,6%	Não consensual
45. As fórmulas com prebióticos diminuem os episódios de diarreia nos lactentes.	5	52,4%	Não consensual
46. Os prebióticos adicionados às fórmulas infantis favorecem o desenvolvimento da microbiota e do sistema imunitário.	7	14,3%	Consensual na concordância
47. A adição de galacto-oligosacáridos e fruto-oligosacáridos (GOS/FOS) na quantidade recomendada (0,8 g/100 mL, numa combinação de 90% de oligogalactosil-lactose e 10% de oligofruktosil-sacarose de elevado peso molecular) favorece o desenvolvimento da flora intestinal do lactente.	7	19,1%	Consensual na concordância
48. Nem todos os prebióticos têm efeito bifidogénico.	8	19,1%	Consensual na concordância
49. Atendendo à sua diversidade, o benefício dos prebióticos adicionados às fórmulas infantis deve ser individualmente comprovado por estudos clínicos em lactentes.	9	0,0%	Consensual na concordância
Probióticos			
50. Os benefícios clínicos das fórmulas infantis suplementadas com probióticos dependem da estirpe adicionada.	9	9,5%	Consensual na concordância
51. Devem ser seleccionadas estirpes probióticas que não sejam inativadas pelo calor, pois perderiam o seu efeito ao serem submetidas ao aquecimento da água para a preparação da fórmula.	8	0,0%	Consensual na concordância
52. A falta de estudos sobre o benefício da suplementação das fórmulas infantis com probióticos justifica a não recomendação do seu uso.	8	23,8%	Consensual na concordância
53. Alguns probióticos, usados isoladamente como suplemento oral ou medicamento, demonstraram benefícios na redução das cólicas do lactente. No entanto, não há evidências clínicas dos mesmos efeitos quando adicionados às fórmulas infantis.	8	14,3%	Consensual na concordância
54. Existe evidência da presença residual de probióticos no leite materno.	8	28,6%	Consensual na concordância
55. Os prebióticos são o substrato ideal para o crescimento dos probióticos endógenos.	8	9,5%	Consensual na concordância
Ferro			
56. Não há diferenças significativas no teor de ferro nas fórmulas para lactente e nas fórmulas de transição.	2	28,6%	Consensual na discordância
57. O teor de ferro nas fórmulas infantis assegura as necessidades em ferro, desde que a diversificação alimentar seja adequada.	8	14,3%	Consensual na concordância
Fórmulas 'de crescimento'			
58. As fórmulas 'de crescimento' têm vantagens relativamente ao leite de vaca inteiro pelo facto de serem suplementadas em vitaminas e minerais e conterem ingredientes funcionais (LC-PUFAS, pré e probióticos e nucleótidos).	8	28,6%	Consensual na concordância
59. Algumas fórmulas 'de crescimento' apresentam um valor proteico não desprezível, ainda que inferior ao do leite de vaca inteiro.	8	4,8%	Consensual em termos de concordância
60. A utilização de uma fórmula 'de crescimento' em vez de leite de vaca inteiro, durante o 2º ano de vida, resulta em vantagens nutricionais.	7	42,9%	Não consensual

* Percentagem de respostas cujo valor é superior ou inferior ao intervalo de três pontos em que se encontra contida a mediana, podendo este ser 1 a 3, 4 a 6 ou 7 a 9

literatura não suporta com robustez as vantagens da utilização destas fórmulas na redução de sintomas de desconforto intestinal e cólicas do lactente, muito embora seja considerada a possibilidade de se utilizar uma fórmula infantil com hidrólise parcial da seroproteína por um curto período de tempo em lactentes com cólicas intensas.^{17,26} Outro aspeto que teve elevada concordância foi a do potencial efeito alergénico da administração isolada de um biberão de fórmula com proteína intacta. Em relação à prevenção de atopia, a literatura também não é consensual. A redução da alergenicidade de uma fórmula infantil resulta não só da hidrólise da proteína, mas também da componente proteica que é sujeita à hidrólise (caseína ou seroproteína), do grau (parcial ou extensa), do tipo (térmica ou enzimática) e do local da hidrólise (epítotope), diferindo estes fatores nas fórmulas comercializadas no mercado português. Assim, têm sido observadas associações variáveis entre a expressão de doença alérgica na adolescência (nomeadamente asma, rinite e eczema) e as diferentes fórmulas hidrolisadas usadas nos primeiros meses de vida em crianças de elevado risco de atopia.^{27,28} Também as opiniões das comissões de nutrição são no sentido da sua recomendação, mas baseada numa 'evidência modesta' ou na possibilidade da redução do risco.^{29,30} A falta de robustez científica para a utilização de fórmulas infantis com hidrólise proteica na prevenção de atopia em lactentes de risco explica a ausência de consenso entre os peritos portugueses, sendo esta área uma das mais carentes de orientação prática apoiada pela evidência científica. Por outro lado, reúnem consenso o potencial efeito alergénico da administração isolada de um biberão com proteína intacta, bem como o mais baixo potencial alergénico da α -lactalbumina e a sua importância na melhoria da qualidade proteica da fórmula infantil. Finalmente, a totalidade dos peritos concordou que a qualidade proteica das fórmulas infantis depende da aproximação do seu perfil de aminoácidos ao do leite humano.

O bloco de questões relativos a 'outras fórmulas: especiais ou modificadas' foi o que reuniu menor consenso. No que diz respeito às fórmulas antirrefluxo (AR), houve consenso na sua indicação reservada aos lactentes com patologia, não sendo consensual a sua utilidade na redução do número e da intensidade dos episódios de regurgitação em lactentes com refluxo gastroesofágico fisiológico. Esta opinião vai ao encontro do referido na literatura, que demonstra que as fórmulas AR são moderadamente efetivas em lactentes saudáveis, apenas na diminuição da regurgitação e não diminuem significativamente o refluxo gastroesofágico.^{31,32} Também não houve consenso quanto à diminuição da biodisponibilidade dos macro e micronutrientes nas fórmulas AR. A ESPGHAN alerta para o risco da utilização indevida de fórmulas AR em lactentes com refluxo gastroesofágico fisiológico, pois não sendo fórmulas infantis *standard* podem comprometer a biodisponibilidade de alguns nutrientes.¹⁹ Assim, as fórmulas AR são recomendadas apenas em lactentes com refluxo gastroesofágico patológico e compromisso de crescimento, pelo mínimo tempo possível, associada a outras medidas e sempre sob

orientação médica.^{19,31,32}

Ainda neste bloco, a eficácia das fórmulas infantis ditas funcionais também não reuniu consenso. De acordo com os peritos, as fórmulas antiobstipação (AO) (tendo por base quer a modificação dos triglicéridos de forma a obter o ácido palmítico na posição β do glicerol quer a adição de prebióticos) e as fórmulas anticólica (AC) (tendo por base um reduzido teor de lactose) não obtiveram consenso, tanto na concordância como na discordância. Relativamente ao ácido palmítico, o leite humano contém 70% na posição β do glicerol, tornando os ácidos gordos resistentes à hidrólise pela lipase pancreática e consequentemente mais facilmente digeridos pelos sais biliares, resultando numa quase total ausência de sabões cálcicos. Esta é uma das razões para a menor consistência das fezes dos lactentes amamentados e que a indústria tenta mimetizar nas fórmulas AO.¹⁷ Quanto ao baixo teor de lactose nas fórmulas AC, tal como referido para a hidrólise parcial da proteína, não existe suporte científico para ser considerada eficaz no alívio deste tipo de desconforto do lactente.^{33,34}

No bloco relativo ao sistema imunitário, desenvolvimento cerebral e retina, foi consensual o reconhecimento da importância e obrigatoriedade da suplementação com ácido docosahexanóico (DHA), mas não houve consenso relativamente ao ácido araquidónico e aos nucleótidos. Quer o ácido araquidónico (ARA) quer o DHA são parte integrante dos fosfolípidos da retina e do cérebro, sendo ainda precursores de eicosanóides que atuam como mediadores locais e sistémicos da coagulação, das respostas inflamatória e imune e da dinâmica vascular.³⁵⁻³⁸ A sua importância para o adequado neurodesenvolvimento, particularmente no primeiro semestre de vida, levou à recomendação da sua adição nas fórmulas infantis, sendo atualmente obrigatória nas fórmulas para lactente, devendo constar como alegação nutricional e de saúde.^{17-19,21} Já em relação aos nucleótidos, que representam 0,1% - 0,15% do conteúdo nitrogenado do leite materno, a ESPGHAN prevê a sua adição nas fórmulas infantis, admitindo a possibilidade de alegação nutricional, apesar de não haver ainda robustez científica para tal. Efetivamente, estes são considerados ingredientes funcionais com papel na síntese de DNA e RNA e provável ação imunológica, bem como no aumento da biodisponibilidade do ferro, na modificação favorável da microbiota intestinal e no metabolismo das lipoproteínas.³⁹⁻⁴⁴

A suplementação com vitamina D durante o primeiro ano de vida, quer nos lactentes alimentados com leite materno quer nos que são alimentados com fórmulas infantis, reuniu consenso, o qual é concordante com as recomendações da Comissão de Nutrição da ESPGHAN.⁴⁵

Também houve consenso quanto à maior disponibilidade do cálcio no leite humano comparativamente às fórmulas infantis e à importância da relação Ca/P nestas para a otimização da sua absorção. No entanto, os peritos não estiveram de acordo relativamente à necessidade da suplementação das fórmulas infantis com cálcio em valores superiores aos do leite humano, nem à suplementação em cálcio nos lactentes alimentados com fórmulas sem lacto-

se. Esta aparente discrepância de opinião poderá ser justificada pela noção de que maiores concentrações de cálcio nas fórmulas infantis compensam uma menor absorção, sendo o teor deste mineral nestas em regra quase o dobro do encontrado no leite humano (48 vs 72 mg /100 kcal). Por outro lado, a adição de lactose facilita a absorção de cálcio e o desenvolvimento de uma microbiota intestinal saudável.⁴⁶ Muito embora com o uso das fórmulas sem lactose se registre uma menor absorção de cálcio, o teor deste mineral será suficiente para satisfazer as necessidades dos lactentes desde que seja garantida a ingestão de um volume adequado.¹⁸

Finalmente, não houve consenso sobre a vantagem de um maior teor em cálcio das fórmulas 'de crescimento' em relação ao leite de vaca em natureza. De facto, a vantagem nutricional de uma fórmula 'de crescimento' após os 12 meses, comparativamente ao leite de vaca, não é baseada no maior teor em cálcio, mas pela menor quantidade e melhor qualidade da proteína e da gordura, pelo baixo teor em sódio e pelo enriquecimento em ferro, entre outras características.

Relativamente ao grupo dos prebióticos, nomeadamente no que diz respeito à adição de fruto-oligosacáridos (FOS) e galacto-oligosacáridos (GOS) nas doses e proporções recomendadas, os peritos reconhecem o seu efeito benéfico na promoção de uma microbiota intestinal saudável e consequentes vantagens associadas. Também foi consensual que nem todos os prebióticos têm essa capacidade, sendo o efeito bifidogénico condicionado pela dose e tipo de prebiótico, como descrito na literatura.⁴⁷ Finalmente, também de acordo com a literatura, não foi consensual o papel dos prebióticos na prevenção de alergias em lactentes com risco atópico, na redução da obstipação ou dos episódios de diarreia.^{47,48}

O grupo de itens relacionados com os probióticos revelou-se consensual na primeira volta. Os peritos reconhecem a existência de microrganismos com efeito probiótico no leite materno, bem como o importante papel dos probióticos no crescimento de probióticos endógenos. Também houve concordância sobre a escassez de evidência robusta acerca dos seus benefícios e suporte científico para recomendar a suplementação universal das fórmulas infantis, ainda que seja reconhecida a segurança da adição destes microrganismos.^{47,48} Foi ainda consensual o reconhecimento de que os benefícios clínicos dependem da estirpe adicionada e a importância da sua resistência à inativação pelo calor.

Relativamente ao teor de ferro das fórmulas infantis, de forma consentânea com a informação disponível na literatura, os peritos concordaram que este é suficiente para assegurar as necessidades da criança, desde que a diversificação alimentar seja adequada.⁴⁹ Para além disso, o painel discorda que não haja diferenças significativas no teor de ferro entre fórmulas para lactentes e fórmulas de transição. No entanto, é de referir que, pelo menos no que diz respeito às fórmulas comercializadas em Portugal, estes valores são muito sobreponíveis.¹⁷

Finalmente, no que concerne às fórmulas 'de crescimento', não houve consenso sobre os benefícios nutricionais da sua utilização no segundo ano de vida, não obstante o painel concordar que estas fórmulas têm algumas vantagens relativamente ao leite de vaca inteiro. Efetivamente, a sua utilização como parte da estratégia para aumentar o aporte de ferro, vitamina D e ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (LC-PUFAs) e reduzir o aporte de proteína durante o segundo e terceiro ano de vida, é reconhecida pela Comissão de Nutrição da ESPGHAN.¹²

Como limitações do estudo, reconhece-se o facto de não se ter abrangido a totalidade de fórmulas disponíveis no mercado português, nomeadamente as fórmulas para pré-termo (para uso no internamento e após a alta) e as fórmulas semielementares e elementares. Tal facto resultou da opção de ser dado mais enfoque às fórmulas mais prescritas na comunidade, fornecendo mais informação aos prescritores (médicos de medicina geral e familiar e pediatras). De referir, ainda, que não se obteve a opinião de 12,5% dos peritos elegíveis. No entanto, os que geraram as respostas analisadas conferem uma boa representatividade dos pediatras portugueses interessados em nutrição, sendo todos membros da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica.

Considera-se de grande utilidade a repetição regular de inquéritos semelhantes sobre fórmulas infantis, tendo em conta os constantes avanços tecnológicos e da investigação científica. Efetivamente, as modificações frequentes da composição das fórmulas infantis justificam o conhecimento regular do fundamento das vantagens alegadas, nem sempre consensuais, de forma a apoiar a sua recomendação.

CONCLUSÃO

Este inquérito revelou um consenso relativamente alargado (68,3%) entre pediatras portugueses com interesse em nutrição e gastroenterologia infantil, no que diz respeito à qualidade nutricional, segurança alimentar e indicações atribuídas às fórmulas infantis.

Houve ausência de consenso em várias questões não consensuais na literatura e, por isso, continuam em debate na perspetiva da nutrição precoce como promotora da saúde futura. Destas, destacam-se a indicação das fórmulas parcialmente hidrolisadas na prevenção de atopia em lactentes de risco, a prescrição de fórmulas ditas funcionais para o controlo de desconforto intestinal (cólicas, diarreia, obstipação), a adição de nucleótidos para estimulação imunitária e o papel dos prebióticos na prevenção de alergias em lactentes com risco atópico, na redução da obstipação e de episódios de diarreia.

AGRADECIMENTOS

Os autores (comissão científica) agradecem à Springer Healthcare Communications a implementação, supervisão e valor pecuniário atribuído aos intervenientes neste estudo, e à Nutricia Early Life Nutrition o apoio logístico e de secretariado na fase de implementação do projeto.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITO DE INTERESSES

O estudo teve o apoio da Nutricia Early Life Nutrition na sua fase de implementação. Para garantir a independência científica, a Nutricia Early Life Nutrition contratou a Springer Healthcare Communications para o desenvolvimento, supervisão do projecto e retribuição pecuniária à comissão científica e peritos pelo contributo intelectual. A Nutricia Early Life Nutrition não teve qualquer influência no projeto científico, nomeadamente no desenho, elaboração dos questionários, escolha dos peritos, não participou nas

reuniões de trabalho e não teve conhecimento de qualquer resultado prévio à sua divulgação pública.

Carla Rêgo: recebeu honorários por atos isolados de formação, palestras e deslocações inerentes, em função da colaboração prestada, das empresas Azevedos, Danone-Milupa-Nutricia, Merck e Nestlé.

Luís Pereira-da-Silva: recebeu honorários por atos isolados de consultadoria, formação, palestras e deslocações inerentes, em função da colaboração prestada, das empresas Alter, Baxter, Danone-Milupa-Nutricia e Nestlé.

Ricardo Ferreira: recebeu honorários por atos isolados de formação, palestras e deslocações inerentes, em função da colaboração prestada, das empresas B-Braun, Danone-Milupa-Nutricia, Fresenius Kabi e Nestlé, Laboratórios Vitória.

FONTES DE FINANCIAMENTO

A Springer Healthcare Communications, que implementou este estudo, atribuiu um valor pecuniário à comissão científica e aos peritos que participaram, pelo seu contributo intelectual.

REFERÊNCIAS

- Good nutrition in the 1,000 days between a woman's pregnancy and her child's second birthday sets the foundation for all the days that follow. [consultado 2017 out 1]. Disponível em: <https://thousnaddays.org>.
- Pietrobelli A, Agosti MA, Zuccotti G, The MenU Group. Putting the barker theory into the future: Time to act on preventing pediatric obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13:1151.
- Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387:475-90.
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:119-32.
- WHO. Report of The Expert Consultation on The Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding. *Optim Durat Exclus Breastfeed*. 2001;65:1311-3.
- Rêgo C, Lopes C, Pinto E, Nazareth M, Graça P. Estudo do padrão alimentar e de crescimento infantil: EPACI Portugal 2012. Porto: Universidade do Porto; 2012.
- EFSA Panel on Dietetic Products nutrition and allergies. Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J*. 2014;12:3760.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND / UCLA appropriateness method user's manual.; 2001. [consultado 2017 out 1]. Disponível em: <http://www.rand.org>.
- Slade SC, Dionne CE, Underwood M, Buchbinder R. Standardised method for reporting exercise programmes: protocol for a modified Delphi study. *BMJ Open*. 2014;4:1-6.
- Dalkey NC, Brown B, Cochran S. The Delphi Method, III: use of self rating to improve group estimates. Santa Monica: Rand Corporation; 1969.
- Barrio J, Díaz-Martín JJ, Manrique I, Martín Martínez B, Ortega E. Consenso experto sobre los aspectos nutricionales de las leches infantiles de inicio y continuación. *An Pediatr*. 2015;83:376-86.
- Hojsak I, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Young child formula - a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:177-85.
- Havlicekova Z, Jesenak M, Banovcin P, Kuchta M. Beta-palmitate - a natural component of human milk in supplemental milk formulas. *Nutr J*. 2016;15:1-8.
- Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles 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;36:5-14.
- Department of Health and Human Services and Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans 2005, chapter 6 fats. [consultado 2018 mar 18] Disponível em: <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/>.
- 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. p. 49-55.
- Rêgo C, Teles A, Nazareth M, Guerra A. Leites e fórmulas infantis: a realidade portuguesa revisitada em 2012. *Acta Pediatr Port*. 2013;44:50-93.
- Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:442-6.
- Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: Recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:584-99.
- 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.
- Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº217/2008 de 11 de Novembro. *Diário da República*, 1ª série. Lisboa: MS; 2008. p. 219.
- Turck D, Bresson J, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, et al. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the safety and suitability for use by infants of follow-on formulae with a protein content of at least 1.6 g/100 kcal. *EFSA J*. 2017;15.
- Wharton BA. International recommendations on protein intakes in infancy: some points for discussion. *Nestle Nutr Work Ser*. 1994;33:67-86.
- Dupont C. Protein requirements during the first year of life 1 – 4. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:S1544-9.
- Lucassen P. Colic in infants. *Clin Evid*. 2010;1-11.
- Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD003664.
- Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas - the GINI study. *Allergy*. 2016;71:210-9.
- Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al.

- EAAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69:590-601.
30. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of <topic 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.
 31. 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.
 32. 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:e1268-77.
 33. Dalmau JS. Fórmulas especiales para lactantes. *An Pediatr*. 2001;54:157-9.
 34. Martinez JA, Ballew MP. Infant formulas. *Pediatr Rev*. 2011;32:179-91.
 35. Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18:28-36.
 36. Arterburn L, Hall E, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1467S-76.
 37. Akabas SR, Deckelbaum RJ. Summary of a workshop on n-3 fatty acids: current status of recommendations and future directions. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1536S-8.
 38. Mena P, Uauy R. Fats. Nutritional needs. In: Koletzko B, editor. *Pediatric nutrition in practice*. Basel, Karger; 2008. p. 47-51.
 39. 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;65:69-74.
 40. Cordle CT, Winship TR, Schaller JP, Thomas DJ, Buck RH, Ostrom KM, et al. 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.
 41. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics*. 1998;101:242-9.
 42. 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.
 43. Axelsson I, Flodmark CE, Råihä N, Tacconi M, Visentin M, Minoli I, et al. The influence of dietary nucleotides on erythrocyte membrane fatty acids and plasma lipids in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1997;86:539-44.
 44. DeLucchi C, Pita M, Faus M, Molina J, 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.
 45. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:692-701.
 46. Girardet JP, Fournier V, Bakhache P, Beck L, Kempf C, Lachambre E. Tolérance et adéquation pour la croissance d'une préparation pour nourrissons contenant du lactose comme seule source de glucides. Étude contrôlée randomisée en double insu chez 178 nourrissons. *Arch Pediatr*. 2012;19:693-9.
 47. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:238-50.
 48. Vandenplas Y, Veereman-Wauters G, De Greef E, Peeters S, Casteels A, Mahler T, et al. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. *J Pediatr*. 2011;87:292-300.
 49. Jovaní M, Barberá R, Farré R. Effect of lactoferrin addition on the dialysability of iron from infant formulas. *J Trace Elem Med Biol*. 2003;17:139-42.