

GUIA DE PRODUTO



DANONE



NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde.

**DANONE NUTRICIA: MAIS DE
20 ANOS DE CONFIANÇA NO
TRATAMENTO DA APLV**



**EFICÁCIA: + DE
600 PUBLICAÇÕES
EM PERIÓDICOS
DE IMUNIDADE E
ALERGIA**



**CONFIANÇA: + DE
80 ESTUDOS COM
FÓRMULAS DE
AMINOÁCIDOS**



**SEGURANÇA: ÚNICA
LINHA FABRICADA
EM AMBIENTE LIVRE
DE LEITE DE VACA**



**CUIDADO: UMA
LINHA COMPLETA,
DO LACTENTE À
CRIANÇA**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. HISTÓRICO DA FÓRMULA DE NEOCATE	4
3. CARACTERÍSTICAS NUTRICIONAIS	5
3.1. ENERGIA E MACRONUTRIENTES	5
Proteínas	5
Carboidratos	6
Lipídios	6
Ácidos Graxos Essenciais (AGE's)	6
LCPufas (ARA e DHA)	6
LCPufas no leite humano	7
LCPufas no Neocate LCP	7
Triglicerídeos de Cadeia Média (TCM)	8
3.2. MICRONUTRIENTES (VITAMINAS, MINERAIS E OLIGOELEMENTOS).....	8
Cálcio e Fósforo	9
Ferro	9
Perfil nutricionalmente completo	10
3.3. OUTROS NUTRIENTES	11
Nucleotídeos	11
Nucleotídeos no Neocate LCP.....	11
3.4. COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL	12
4. DESCRIÇÃO E INDICAÇÕES.....	14
5. MODO DE PREPARO.....	15
6. SUGESTÃO DE INGESTÃO DIÁRIA	17
7. RESUMO DE EVIDÊNCIAS COM NEOCATE.....	17
8. NOVAS PERSPECTIVAS: INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NO TRATAMENTO DA APLV	22
9. INFORMAÇÕES ADICIONAIS	22
10. BIBLIOGRAFIA	26

1. INTRODUÇÃO

Diversas situações clínicas em pediatria continuam desafiando o dia a dia de pediatras e nutricionistas. O leite materno é o ideal para o fornecimento da melhor nutrição ao lactente saudável ou doente, mas a sua falta ainda não consegue ser suprida em certas patologias de forma adequada, sem que se utilizem dietas industrializadas. Dentre essas situações, destacam-se a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e a múltiplos alimentos, principalmente nos pacientes que evoluem com déficit de crescimento, quadros graves como a esofagite e gastroenteropatia eosinofílicas e as síndromes de má absorção. Esses quadros requerem terapia nutricional com dietas altamente restritas e complexas, e atingem não só lactentes, mas também crianças e adolescentes.¹⁻⁸

Estima-se que a prevalência de alergia alimentar seja de aproximadamente 6% nas crianças com menos de 3 anos, e o leite de vaca é o principal alimento envolvido.¹⁻³ No Brasil, um inquérito epidemiológico detectou prevalência de suspeita de alergia ao leite de vaca em 5,4% das 9.478 crianças consultadas no período do estudo.²

O diagnóstico e tratamento da APLV requer a realização de dieta de exclusão do leite de vaca e derivados e, na ausência do aleitamento materno, a prescrição de dieta à base de aminoácidos, de proteína extensamente hidrolisada ou de soja.¹⁻⁸

Este guia apresenta Neocate LCP, uma fórmula à base de aminoácidos e nutricionalmente completa que vem sendo usada na terapia nutricional de lactentes e crianças há mais de 15 anos no Brasil e há mais de 30 anos em outros países.⁹⁻³⁷ Essa fórmula traz os benefícios da adição de nutrientes como DHA e ARA, nucleotídeos e TCM, além de apresentar adequado teor de cálcio e fósforo, mantendo o perfil proteico (100% aminoácidos sintéticos) e a tecnologia de produção em ambiente livre de proteína de leite de vaca, cuidados importantes para a obtenção de um produto isento de alérgenos.

A composição de Neocate LCP está de acordo com as diretrizes para fórmulas infantis do Codex Alimentarius FAO/OMS³⁸ e das Resoluções RDC nº 43, 44 e 45/2011³⁹, podendo ser utilizado em crianças com alergia ao leite de vaca, a múltiplas proteínas ou síndromes de má absorção desde o nascimento.

2. HISTÓRICO DA FÓRMULA DE NEOCATE

Neocate foi desenvolvido em 1983 e, desde então, é acompanhado de uma longa história de uso em vários países. Neocate contém uma mistura balanceada de aminoácidos essenciais e não essenciais, fundamentais para o crescimento e desenvolvimento normais de lactentes^{9,21}. Os aminoácidos usados na fabricação da linha Neocate são de origem sintética, não sendo originados de proteínas que poderiam potencialmente ocasionar reações alérgicas. A sua segurança e eficácia na promoção de crescimento e remissão de sintomas alérgicos foi documentada de acordo com recomendações das sociedades médicas nacionais e internacionais.^{1,3-6}

Desde seu lançamento em 1983, Neocate vem sendo usado no manejo de pacientes em diversas situações clínicas como dermatite atópica, refluxo gastroesofágico, alergia alimentar múltipla e esofagite eosinofílica, além de síndromes de má absorção.⁹⁻³⁷

Em 1983, época em que Neocate foi desenvolvido, as opções nutricionais para tratamento de crianças com doenças gastrintestinais graves eram limitadas. Nessa época, o grande desafio era obter um produto seguro do ponto de vista de não-alergenicidade e nutricionalmente confiável. Com base nesses preceitos e nas diretrizes vigentes à época, foi desenvolvido Neocate.

Com o passar dos anos e com o incremento dos conhecimentos em nutrição pediátrica, comprovou-se a importância da oferta de nutrientes como DHA e ARA, nucleotídeos, entre outros. O Codex Alimentarius FAO/OMS³⁸ e outras diretrizes, como a legislação brasileira que rege a qualidade das fórmulas infantis³⁹, passaram a estabelecer critérios para a adição desses nutrientes.

Assim, o fabricante de Neocate iniciou um processo para validação da segurança de matérias-primas que fornecessem esses novos nutrientes, isentas de contaminação cruzada com alérgenos e com biodisponibilidade adequada. Esse projeto resultou na fórmula de Neocate LCP, disponível no Brasil desde 2014.

3. CARACTERÍSTICAS NUTRICIONAIS

3.1. ENERGIA E MACRONUTRIENTES

Quando preparado na diluição padrão (13,8%), Neocate LCP contém 67 kcal/ 100ml, aporte calórico padrão das fórmulas infantis em geral. Quanto à distribuição calórica, Neocate LCP atende ao recomendado no Codex Alimentarius FAO/OMS e outras diretrizes que versam sobre a composição de fórmulas infantis⁴⁰⁻⁵⁰, e contém:

- Proteínas (11,2%),
- Carboidratos (43,1%),
- Lipídios (45,7%).

Proteínas

A fonte proteica de Neocate LCP é originada em aminoácidos essenciais e não essenciais obtidos sinteticamente, ou seja, não é derivada de uma proteína íntegra. O perfil de aminoácidos é similar ao de proteínas de alto valor biológico e atende as recomendações da FAO/OMS tanto para lactentes saudáveis quanto com déficit de crescimento (Quadro 1).^{38,45,51} Os aminoácidos de Neocate LCP são adequadamente absorvidos e metabolizados, contribuindo para o crescimento adequado.^{9,21} A SHS International, fabricante da linha Neocate, tem mais de 40 anos de experiência na produção de dietas à base de aminoácidos, o que lhe confere experiência não só quanto ao desenvolvimento de produtos nutricionalmente balanceados, seguros e eficazes, mas também no desenvolvimento de dietas de aminoácidos mais palatáveis e com melhor aparência.

Quadro 1: Adequação do teor proteico de Neocate LCP às recomendações da OMS para lactentes com déficit de crescimento e saudáveis.

	% de proteína em relação ao valor calórico total
NEOCATE LCP	11,2%
Recomendação OMS para recuperação do crescimento ^{45,51}	8,9 a 11,5%
Recomendação Codex Alimentarius FAO/OMS para fórmulas infantis para lactentes ³⁸	7,2 a 12%

Carboidratos

A fonte de carboidratos de Neocate LCP é maltodextrina, originada de xarope de glicose extraído de amido de milho. O processo produtivo ao qual esse amido de milho é submetido (hidrólise, filtragem e refinamento), resulta em produto com elevada pureza. Leite ou produtos lácteos não são manipulados nas instalações de sua produção, ou seja, Neocate LCP atende inteiramente os mais estritos padrões de qualidade (como os padrões do FDA para produtos "livres de leite de vaca") não apenas no cuidado com a matéria-prima proteica (aminoácidos), mas também com os demais ingredientes.

A maltodextrina/xarope de glicose tem a vantagem de apresentar menor osmolalidade que a sacarose e excelente tolerabilidade, mesmo em casos de má absorção grave.⁵²

Lipídios

Neocate LCP contém uma mistura de óleos de girassol e canola, triglicerídeos de cadeia média (TCM) originados de óleo de coco e/ou palmiste, óleos de *Mortierella alpina* e *C. Cohnii* (fontes de DHA e ARA), resultando em uma mistura composta por 33% na forma de TCM e 67% de triglicérides de cadeia longa (TCL). Neocate LCP não contém ingredientes de origem animal e os demais óleos usados na sua formulação também são altamente refinados, eliminando todo o risco de contaminação com proteína residual.

O seu perfil de ácidos graxos essenciais, LCPufas e TCM, serão detalhados a seguir.

Ácidos Graxos Essenciais (AGEs)^{53,54}

Os ácidos graxos das séries ômega 3 e 6 são importantes para o crescimento, desenvolvimento e cognição. Os ácidos graxos linoleico (AL) e α -linolênico (α -L) são os únicos ácidos graxos verdadeiramente essenciais, já que não podem ser sintetizados pelos seres humanos, ou seja, devem necessariamente ser

obtidos pela alimentação. Esses ácidos graxos têm um papel importante em muitos processos metabólicos: são componentes essenciais dos fosfolipídeos das membranas celulares e atuam modulando a permeabilidade da membrana, a síntese celular e as interações entre as células; estão envolvidos na regulação do metabolismo do colesterol e são precursores de intermediários metabólicos potentes (eicosanoides) como as prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. Ambos os ácidos graxos essenciais, ácido linoleico e ácido α -linolênico estão presentes no Neocate LCP em níveis compatíveis com os exigidos para fórmulas infantis segundo as diretrizes do Codex Alimentarius FAO/OMS, Resoluções RDC nº 43, 44 e 45/2011 e da Comissão Européia.³⁸⁻⁴¹ Além disso, a proporção de ácido linoleico para ácido α -linolênico está dentro dos níveis definidos nessas diretrizes.

LCPufas (DHA e ARA)

Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia muito longa (LCPufas), em especial o ácido graxo docosahexaenoico (DHA) e o araquidônico (ARA), são produzidos pelo corpo humano a partir dos AGEs. Os LCPufas são componentes estruturais dos fosfolipídeos das membranas celulares, especialmente do sistema nervoso central e da retina. Durante o crescimento do sistema nervoso central há um rápido incremento de LCPufas nas membranas das terminações nervosas.⁵⁵ O DHA é o principal ácido graxo ômega-3 do tecido neural e representa 40% do total de ácidos graxos da membrana da retina.⁵⁶ Níveis elevados de LCPufas aumentam a fluidez da membrana, influenciando suas características funcionais^{57,58}, a maturação das sinapses⁵⁹ e o metabolismo neurotransmissor.⁶⁰

Durante a gestação, o feto recebe LCPufas através da placenta. Após o nascimento, os requerimentos de LCPufas são obtidos através da dieta e da produção endógena a partir de AGEs. As fontes alimentares são o leite humano e/ou as fórmulas infantis durante o primeiro semestre de vida. Lactentes com leite materno disponível obtêm quantidades suficientes dos AGEs e LCPufas. Porém, lactentes alimentados

com fórmulas que não contêm LCPufas dependerão exclusivamente da produção endógena para obtenção desses ácidos graxos.

Durante os primeiros meses de vida, a taxa de conversão endógena de AGEs em LCPufas pode ser insuficiente para atender à elevada demanda de DHA e ARA pelos tecidos corporais.⁶⁰⁻⁶⁵ As consequências fisiológicas dessa deficiência relativa de DHA e ARA podem afetar o crescimento e desenvolvimento cerebrais.⁶⁶ Há relatos de melhor desenvolvimento visual e neurológico de lactentes alimentados com leite materno em comparação àqueles com fórmulas infantis, e essa diferença tem sido atribuída à presença de LCPufas pré-formados no leite humano.^{67,68} Birch et al (2010) demonstraram em um estudo controlado, duplo-cego e randomizado, que a suplementação de DHA em fórmulas infantis na proporção de 0,32% do total de ácidos graxos promoveu melhor acuidade visual aos 12 meses de idade.⁶⁹

Os ácidos graxos também influenciam a inflamação e função imunológica através de uma série de mecanismos, mediados ou associados às mudanças na composição de ácidos graxos nas membranas das células do sistema imune. Há um interesse crescente no papel potencial dos LCPufas ômega-3 anti-inflamatórios na prevenção de doenças alérgicas, assim como no efeito anti-inflamatório do próprio DHA,^{70,71} incluindo a diminuição da formação de eicosanoides derivados de ARA (ação pró-inflamatória)⁷², diminuição da formação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL1- β , IL2, IL6)⁷³ e aumento da formação de outras substâncias derivadas de EPA e DHA (com ações anti-inflamatórias e de resolução de inflamação).⁷⁴

LCPufas no leite humano

O DHA e o ARA são os LCPufas predominantes no leite humano. As concentrações de ácidos graxos no leite humano variam entre populações, pois dependem do consumo de peixe e frutos do mar. A concentração de DHA no leite humano é de aproximadamente 0,1 a 1,4% do total de ácidos graxos e a média (\pm dp) é

0,32 \pm 0,22%.⁷⁵ Os níveis de ARA variam menos, de aproximadamente 0,24 a 1,0% do total de ácidos graxos totais, com média (\pm dp) de 0,47 \pm 0,13%.⁷⁵

LCPufas no Neocate LCP

Em reconhecimento aos benefícios dos LCPufas na nutrição infantil, a fórmula de Neocate LCP é suplementada com DHA e ARA. Para maximizar o efeito anti-inflamatório dos LCPufas w-3, e ao mesmo tempo assegurar que a proporção de w6:w3 fique dentro das diretrizes nutricionais, a fórmula de Neocate LCP inclui DHA e ARA na relação de 1:1. Essa relação de 1:1 apresenta menor percentual de ácidos graxos com ação pró-inflamatória em comparação com a mistura tradicionalmente usada (de 2:1), com possíveis vantagens para lactentes com alergias alimentares, condição que apresenta a inflamação como parte da etiologia do quadro alérgico.

Neocate LCP contém 0,35% de DHA e 0,35% de ARA, além do melhor balanço entre ácidos graxos pró e anti-inflamatórios. Esse perfil condiz integralmente com as exigências de composição estabelecidas nas Diretrizes do Codex Alimentarius FAO/OMS, das Resoluções RDC no 43, 44 e 45/2011 e da Comissão Européia para fórmulas infantis (91/321/EEC; 2006/141/EC).³⁸⁻⁴¹

Segurança das fontes de DHA e ARA para indivíduos com alergias alimentares

A mistura de gorduras usada como fonte de DHA e ARA no Neocate LCP é composta por matérias-primas sintéticas, os óleos de fungos ARASCO e DHASCO (Martek Biosciences Corporation).

Desde 1995, fórmulas infantis com ARASCO e DHASCO são produzidas e comercializadas na Europa e usadas em mais de 60 países. Entre 2000 e 2003 essas matérias-primas foram revisadas por vários órgãos regulatórios internacionais, que ratificaram que o DHASCO e o ARASCO provenientes de *Cryptocodinium cohnii* e *Mortierella alpina* são fontes seguras de DHA e ARA para uso em fórmulas para lactentes. A Martek Biosciences

Corporation revisou os processos de produção usados na fabricação dos óleos DHASCO e ARASCO e demonstrou que eles são "óleos altamente refinados", que não impõem riscos de causar reações alérgicas mesmo nos pacientes mais sensíveis. A produção, os métodos de processamento e a literatura científica associados a essas fontes de DHA e ARA (DHASCO e ARASCO) foram revisados e concluiu-se que seriam as fontes mais seguras para inclusão de DHA e ARA no Neocate LCP.

Triglicerídeos de Cadeia Média (TCM)

Os TCM têm digestão, absorção e metabolismo diferentes em muitos aspectos daqueles dos Triglicerídeos de Cadeia Longa (TCL). Isso traz uma série de vantagens para o uso em pacientes com má absorção:^{54,76-78}

- quantidades significativas podem ser absorvidas sem a ação dos sais biliares ou de lipase pancreática;
- são utilizados rapidamente, em conjunto com a glicose, como fonte energética;
- são absorvidos diretamente pela veia porta, não sendo transportados pelo sistema linfático.

Neocate LCP contém 33% das gorduras na forma de TCM, perfil que contribui para melhor absorção das gorduras nos pacientes com quadros de má absorção.

Os TCM são gorduras saturadas, um dos fatores para os quais se recomenda cautela para seu uso. Preocupação especial existe em relação aos TCM láurico e mirístico, reconhecidos por apresentarem efeito hipercolesterolêmico e aterogênico marcantes e mais evidentes do que para outros ácidos graxos saturados.⁷⁹

Considerando tal preocupação, a Comunidade Europeia⁷⁹ e as Resoluções RDC nº 43, 44 e 45/2011³⁹ propõem que a soma de ácido láurico e mirístico não ultrapasse 20% das gorduras totais. Embora a concentração desses ácidos graxos no leite materno varie entre as mulheres e seja influenciada pela dieta materna, esse limite máximo proposto está abaixo do encontrado no leite da maioria das mães europeias.⁸⁰

Neocate LCP contém <0,4% da gordura total na forma de ácidos láurico e mirístico, atendendo ao limite de 20% recomendado nas diretrizes mencionadas.

3.2. MICRONUTRIENTES (VITAMINAS, MINERAIS E OLIGOELEMENTOS)

Lactentes e crianças com alergias alimentares necessitam de vitaminas, minerais e oligoelementos não apenas para crescimento e manutenção de funções vitais, mas também para repor perdas. Suas necessidades em micronutrientes podem diferir das recomendações para lactentes saudáveis, seja por aumento das necessidades devido a inflamação e/ou por necessidade de recuperar as reservas depletadas. Entretanto, não existem recomendações específicas para tais indivíduos. Assim, as fórmulas devem seguir as diretrizes estabelecidas para fórmulas infantis em geral, cabendo ao profissional de saúde que acompanha o paciente a responsabilidade de zelar para que deficiências nutricionais não comprometam sua saúde e crescimento.

Vários estudos em crianças com alergias alimentares documentaram ingestão inadequada de energia e micronutrientes, além de déficit de peso e/ou estatura.^{2,81-89} Neocate LCP contém as quantidades de micronutrientes recomendadas para fórmulas infantis, porém em níveis um pouco maiores que das demais fórmulas infantis destinadas aos lactentes saudáveis.

Neocate LCP contém todas as vitaminas e minerais recomendados nas IDRs⁹⁰ e DRIs⁴⁸ em quantidades também balanceadas, em consonância com as recomendações para micronutrientes de diversos órgãos e sociedades, como:

- Resoluções RDC nº 42, 43, 44 e 45/2011³⁹
- Commission Directive 1999/21/EC (FSMP) and Commission Directive 2006/141/EC^{40,41}
- CODEX STAN 72 – 1981³⁸

- ESPGHAN guidelines, US, Canadian (LSRO US guidelines [1998]), Australian, UK and German infant formula regulations (UK RNI RDA Germany, Austria, Switzerland [2000]).⁴²⁻⁵⁰

Cálcio e Fósforo^{54,79}

O cálcio é um dos nutrientes cuja ingestão é mais afetada quando a criança faz a dieta de exclusão do leite de vaca e derivados, tanto que inúmeros estudos já demonstraram baixa ingestão, deficiência de cálcio e fraturas em crianças com APLV.⁸¹⁻⁸³

O status de cálcio representa a integração da absorção do cálcio no trato gastrointestinal, a deposição e reabsorção do cálcio nos ossos e a excreção ou retenção do cálcio nos rins. Fatores hormonais também são fundamentais para esse equilíbrio, mas o metabolismo de outros nutrientes como sódio, fósforo, ferro, zinco e magnésio também são conhecidos por exercer influência.

A ingestão e metabolismo do fósforo são de particular importância, visto que a efetiva retenção do cálcio requer a disponibilidade de adequado aporte de fósforo. Por essa razão, a relação cálcio:fósforo na fórmula deve atender aos padrões recomendados.

A absorção do cálcio é intensificada pela presença de carboidratos na dieta, dentre eles os polímeros de glicose, a própria quantidade de cálcio, a relação cálcio: fósforo, entre outros fatores. Já a má absorção de gorduras impede a fase micelar, levando à formação de sabões de cálcio e ácidos graxos que não são absorvidos.

Por tais motivos, a fórmula do Neocate LCP considera atenção especial ao teor de cálcio e aos fatores que podem interferir em sua absorção e metabolismo:

- O teor de cálcio e fósforo se mantém dentro dos limites permitidos para fórmulas infantis, com relação cálcio:fósforo ótima;
- Uso de polímeros de glicose (xarope de glicose) como fonte de carboidratos, os quais contribuem para a absorção do cálcio;

- A presença de 33% de TCM contribui para evitar a perda de cálcio nas fezes nos pacientes com má absorção (através dos sabões de cálcio);

- As concentrações dos minerais que podem interferir na absorção do cálcio estão adequadas.

Ferro⁷⁹

A anemia por deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais frequente no mundo, e o rápido crescimento faz das crianças de baixa idade um grupo de risco para essa condição.

O leite humano tem propriedades singulares e pode prevenir a anemia ferropriva na primeira metade da lactância. Por outro lado, os níveis ótimos para adição de ferro às fórmulas infantis utilizadas nos lactentes que não têm o leite materno disponível ainda é tema que gera discussões no meio científico.

Se por um lado não existem evidências de que grandes estoques de ferro tragam um benefício ao indivíduo, uma ingestão elevada de ferro pode, de fato, ter consequências negativas. Além de infecções e possíveis efeitos adversos no crescimento, também há a competição na absorção de outros minerais⁹¹, efeitos pró-oxidativos⁹² e agravamento dos sintomas em doenças nas quais a absorção do ferro é aumentada.⁹³

O risco de um lactente desenvolver deficiência de ferro depende das condições socioeconômicas, estado nutricional materno durante a gestação, peso de nascimento, crescimento pós-natal, duração do aleitamento materno, qualidade da alimentação complementar e a idade na qual os alimentos complementares foram introduzidos. Para o lactente a termo sadio, o risco de desenvolver anemia por deficiência de ferro é baixo, antes dos 4-6 meses, mas aumenta após essa idade e provavelmente atinge seu pico entre os 12 e 18 meses. A promoção do aleitamento materno e o uso de alimentação complementar enriquecida com ferro parece ser uma estratégia eficiente para prevenção da deficiência de ferro.

Quando o aleitamento materno não é possível, as

fórmulas infantis fortificadas com ferro devem ser usadas. No entanto, baseado no atual conhecimento, parece prudente manter os níveis de fortificação das fórmulas infantis em níveis que não sejam muito elevados e, ao mesmo tempo, suficientes para prevenir a deficiência de ferro. Baixos níveis de ferro nas fórmulas infantis de 1º semestre não são um fator crítico, mas passam a ser importantes após os 4–6 meses, quando os estoques de ferro começam a ser depletados. Isso é de particular importância quando a fórmula constitui a maior parte da dieta do lactente ou quando o lactente consome apenas pequenas quantidades de ferro de outras fontes alimentares.

Com base nesses riscos e potenciais benefícios, a Comunidade Europeia⁷⁹ sugere um limite máximo de 1,3mg de ferro/100kcal (equivalente a aproximadamente 8mg/litro), recomendação essa que foi também instituída no Brasil pelo Grupo Técnico que desenvolveu as Resoluções RDC no 43, 44 e 45/2011. Já para as fórmulas de seguimento (para > 6 meses), um limite máximo mais elevado é permitido, visto a fórmula não representar mais o alimento exclusivo do lactente, além das necessidades de ferro serem maiores, comparativamente ao lactente < 6 meses. Neocate LCP apresenta níveis de ferro ajustados para atender tanto aos limites recomendados para o primeiro semestre de vida quanto para os lactentes e crianças maiores de 6 meses. Optou-se por uma concentração de ferro próxima ao limite máximo, porém, ainda dentro da faixa recomendada, a fim de contribuir para a prevenção da deficiência de ferro e dos potenciais efeitos negativos do excesso de ferro (Quadro 2).

Quadro 2: Teor de ferro de Neocate LCP de acordo com as diretrizes para fórmulas infantis e de seguimento.

	Concentração de ferro
NEOCATE LCP	1,29mg/100kcal
Limites estabelecidos para fórmulas infantis (0-6 meses)³⁹	0,45-1,3mg/100kcal
Limites estabelecidos para fórmulas infantis de seguimento (6-36 meses)³⁹	0,9-2mg/100kcal

Perfil nutricionalmente completo

Neocate LCP é considerado uma fórmula de perfil nutricional completo, pois é adicionado, inclusive, de nutrientes opcionais como o cromo e molibdênio. Ambos são nutrientes essenciais e, portanto, com recomendação para ingestão diária nas IDRs e DRIs.^{48,90}

O cromo potencializa a ação da insulina, influenciando o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. A deficiência de cromo tem sido descrita em lactentes com desnutrição grave ou pacientes em uso de nutrição parenteral isenta de cromo, levando a sintomas como hiperglicemia, perda de peso, ataxia e neuropatia periférica.^{79,94,95} As DRIs⁴⁸ e IDRs⁹⁰ estabelecem a recomendação de ingestão diária de cromo de 0,2 mcg/dia (0–6 meses), 5,5 mcg/dia (6–12 meses) e 11 mcg/dia (1–3 anos). Neocate LCP contém 2,2 mcg de cromo/100kcal, aporte adequado às recomendações para fórmulas infantis^{38,39} (1,5 a 10 mcg/100kcal) e suficiente para fornecer o aporte recomendado nas DRIs e IDRs. O molibdênio atua como cofator das enzimas xantina

oxidase, aldeído oxidase e sulfito oxidase.⁷⁹ As DRIs⁴⁸ e IDRs⁹⁰ estabelecem a recomendação de ingestão diária de molibdênio de 2 mcg/dia (0-6 meses), 3 mcg/dia (6-12 meses) e 17 mcg/dia (1-3 anos). Neocate LCP contém 2,3 mcg de molibdênio/100kcal, aporte adequado às recomendações para fórmulas infantis^{38,39} (1,5 a 10 mcg/100kcal) e suficiente para fornecer o aporte recomendado nas DRIs e IDRs.

O perfil completo de Neocate LCP permite seu uso seguro como alimento exclusivo, o que muitas vezes é necessário nos pacientes de baixa idade ou com alergias múltiplas.

3.3. OUTROS NUTRIENTES

Nucleotídeos

Os nucleotídeos são moléculas de baixo peso molecular amplamente distribuídas na natureza e constituídas de uma base nitrogenada, uma pentose e um a três grupos fosfato.

Estão presentes em tecidos e fluidos, seja como monômeros livres de nucleotídeos e nucleosídeos, seja ainda em forma polimerizada como DNA e RNA, bem como conjugados a outras variedades de moléculas. Em qualquer uma destas formas, atuam no metabolismo energético, na transmissão genética e na transdução de sinais.^{96,97}

Células com rápida proliferação, como as do sistema imunológico, da medula óssea e da mucosa intestinal, são ávidas consumidoras de nucleotídeos, geralmente supridos pela via da reconversão alimentar, pois a síntese integral é muito limitada.⁹⁶⁻⁹⁸ Embora definidos como nutrientes não essenciais, comportam-se como condicionalmente essenciais ou semiessenciais, em

fases de crescimento rápido como nos lactentes e, ainda, no trauma e outras situações patológicas.^{96,97,99}

Quando a produção endógena é insuficiente, há necessidade de ingestão, particularmente para a resposta imunológica, maturação tecidual e reparação de estruturas que possuem forte perfil biossintético, tais como intestino e fígado.⁹⁶⁻⁹⁸ A presença de nucleotídeos no leite materno e seu papel protetor muitas vezes comprovado em modelos animais e no ser humano apontam para um papel destacado no crescimento do lactente, assim como no trofismo dos seus sistemas gastrintestinal e imunológico.

Tanto em lactentes pré-termo como a termo, a íntima associação entre nucleotídeos dietéticos e desempenho imunológico foi diversas vezes enfatizada:¹⁰⁰⁻¹⁰⁴

- leite materno e fórmula suplementada com nucleotídeos promoveram maior atividade de células "natural killer" e de IL-2, quando comparadas com controle.¹⁰²
- em situações de vacinações para H. Influenza¹⁰³ e para difteria e tétano¹⁰⁰, as crianças que receberam nucleotídeos tiveram maior produção de anticorpos.
- em crianças prematuras, o uso de fórmula contendo nucleotídeos levou o grupo suplementado a ter um incremento de IgM e IgA quando comparado com um grupo controle.¹⁰⁴

Em estudos com recém-nascidos de termo que receberam fórmulas infantis adicionadas de nucleotídeos, também foi verificada menor ocorrência de diarreia¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ e aumento da absorção de ferro.⁵⁴

Nucleotídeos no Neocate LCP

Há evidências suficientes para justificar a adição de nucleotídeos às fórmulas para lactentes, não apenas por sua presença no leite humano, mas também pelos potenciais benefícios à saúde. Atualmente, várias fórmulas para lactentes suplementadas com nucleotídeos estão

disponíveis no Brasil e outros países da Ásia, Europa e Américas. Como não foram relatados efeitos prejudiciais com seu uso em lactentes e crianças, tais produtos são considerados seguros, em especial dentro da faixa de concentração de nucleotídeos recomendada pelas autoridades regulatórias.⁹⁶

Com base na literatura científica e nas recomendações de segurança, a composição de Neocate LCP inclui uma mistura de cinco nucleotídeos (livres) em quantidades que cumprem integralmente as exigências de composição estabelecidas nas Resoluções RDC nº 43, 44 e 45/2011³⁹, no Codex Alimentarius FAO/OMS³⁸ e nas Diretrizes da Comissão Europeia (2006/141/EC).^{40,41} Além disso, sua concentração de nucleotídeos é semelhante à encontrada no leite humano maduro^{108,109} e em outras fórmulas à base de proteína extensamente hidrolisada indicadas para lactentes e crianças de primeira infância com alergia ao leite de vaca, e está em linha com os estudos da relação dose-resposta, o que garante que seu uso é seguro e benéfico para lactentes e crianças.

Assim como ocorre com todos os componentes da linha Neocate, esses ingredientes são cuidadosamente escolhidos para garantir que a hipoalergenicidade comprovada da fórmula não seja comprometida. Não são usados derivados de leite na fabricação e processamento desses ingredientes e o fabricante não manuseia componentes/proteínas do leite nas instalações onde o produto é fabricado. Todos os ingredientes passam por teste de detecção de proteína do leite de vaca, em linha com rigorosos procedimentos internos, a fim de garantir que não haja risco de contaminação por tais proteínas.

3.4 COMPOSIÇÃO

NUTRICIONAL

A osmolalidade de Neocate LCP é 340 mOsm/Kg

CARACTERÍSTICAS NUTRICIONAIS	
Fonte de Proteínas	Aminoácidos livres (100%)
Fonte de Carboidratos	Xarope de glicose (100%)*
Fonte de Lipídios	Óleos vegetais, TCM (33%), DHA (Ácido docosahexaenóico) e ARA (Ácido araquidônico)
Distribuição Calórica	Proteínas (11,2%) Carboidratos (43,1%) Lipídios (45,7%)
Nucleotídeos (por 100mL)	Citidina (1,1 mg) Uridina (0,80 mg) Adenosina (0,70 mg) Guanosina (0,24 mg) Inosina (0,45 mg)
Relação Kcal não proteica/gN	198:1
Osmolaridade	310 mOsm/L
Osmolalidade	340 mOsm/kg de água
Carga de soluto renal potencial	168 mOsm/L

* Fonte de maltodextrina

água, valor abaixo dos 450 mOsm/Kg água recomendados pela Academia Americana de Pediatria (1976, 2004) para fórmulas infantis, assim como pelo ESPGHAN 2010 para dietas pediátricas administradas via enteral (entre 300 e 350 mOsm/kg água).⁷⁶

COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL		
	Quantidade em 100 g de pó	Quantidade em 100 ml*
Valor Energético	483 kcal = 2020 kj	67 kcal = 279 kj
Carboidratos dos quais:	52 g	7,2 g
Lactose	0 g	0 g
Proteínas:	14 g	1,9 g
Gorduras Totais das quais:	25 g	3,4 g
Gorduras Saturadas	10 g	1,4 g
Gorduras Trans	0 g	0 g
Ácido linoleico	3565 mg	492 mg
Ácido linolênico	441 mg	61 mg
Ácido docosahexaenoico (DHA)	86 mg	12 mg
Ácido araquidônico (ARA)	86 mg	12 mg
Fibra Alimentar	0 g	0 g
Sódio	189 mg	26 mg
Cálcio	561 mg	77 mg
Ferro	6,2 mg	0,86 mg
Potássio	525 mg	73 mg
Cloro	386 mg	53 mg
Fósforo	397 mg	55 mg
Magnésio	51 mg	7,0 mg
Zinco	5,3 mg	0,73 mg
Cobre	410 µg	57 µg
Manganês	0,20 mg	0,03 mg
Molibdênio	11 µg	1,6 µg
Selênio	15 µg	2,0 µg
Cromo	11 µg	1,5 µg
Iodo	100 µg	14 µg

Vitamina A	406 µg RE	56 µg RE
Vitamina D	8,8 µg	1,2 µg
Vitamina E	4,6 mg α TE	0,63 mg TE
Vitamina K	42 µg	5,9 µg
Vitamina B1	0,54 mg	0,07 mg
Vitamina B2	0,54 mg	0,07 mg
Niacina	4,9 mg	0,68 mg
Ácido Pantotênico	2,9 mg	0,40 mg
Vitamina B6	0,54 mg	0,07 mg
Ácido Fólico	64 µg	8,8 µg
Vitamina B12	1,3 µg	0,18 µg
Biotina	19 µg	2,6 µg
Vitamina C	52 mg	7,1 mg
Colina	95 mg	13 mg
Inositol	108 mg	15 mg
Taurina	30 mg	4,1 mg
L-carnitina	9,5 mg	1,3 mg
Nucleotídeos	24 mg	3,3 mg

* Porção 100ml = 3 colheres-medida de Neocate LCP + 90 ml de água quente previamente fervida.

4. DESCRIÇÃO E INDICAÇÕES

Descrição: Neocate LCP é uma fórmula infantil e de seguimento para necessidades dietoterápicas específicas, à base de aminoácidos livres, para lactentes (0-12 meses) e crianças de primeira infância (de 1 até 3 anos). É composto por aminoácidos sintéticos não alergênicos, óleos vegetais, TCM, DHA e ARA, maltodextrina (derivada de xarope de glicose), vitaminas, minerais, oligoelementos e nucleotídeos. Neocate LCP é isento de proteína láctea, lactose, galactose, sacarose, frutose, ingredientes de

origem animal e glúten.

Indicações: Neocate LCP é indicado para lactentes e crianças desde o nascimento que requeiram terapia nutricional com fórmulas de aminoácidos, devido a alergia ao leite de vaca, soja ou a múltiplos alimentos e/ou manutenção de sintomas alérgicos com uso de proteína hidrolisada.

Neocate LCP deve ser acompanhado de supervisão médica especialmente quando fonte exclusiva de alimentação, em pacientes com dieta enteral, com quadros de múltiplos diagnósticos, doenças intestinais e/ou histórico de prematuridade. Os níveis séricos de micronutrientes, em especial fósforo, devem ser rotineiramente monitorados.

5. MODO DE PREPARO

Recomendação de uso: atenção, a quantidade de NEOCATE LCP e a sua respectiva diluição devem ser determinadas pelo médico ou nutricionista e são dependentes da idade, peso corporal e estado clínico da criança. A Tabela a seguir pode ser usada como guia de referência para a diluição do produto (diluição padrão: 13,8%)

DILUIÇÃO DE NEOCATE

Água Quente previamente fervida (ml)	Neocate LCP N° de colheres-medida	Neocate LCP Reconstituído (ml)
30	1	35
60	2	70
90	3	100
120	4	140
150	5	170
180	6	200
210	7	240

Modo de preparo e Administração na Diluição Padrão (13,8%):

Adicionar 1 colher-medida nivelada de pó para cada 30ml de água quente previamente fervida.

* 1 colher-medida = 4,6 g de pó.

A prescrição do médico ou nutricionista deve ser sempre seguida. A Tabela acima pode ser usada como um guia de referência.



1) Lave a superfície de trabalho, as mãos, a mamadeira, o bico, o anel e demais utensílios até remover todos os resíduos de fórmula. Ferva os utensílios durante 5 minutos. Conserve-os tampados até o momento de usá-los.



2) Ferva a água potável durante 5 minutos e deixe resfriar por cerca de 15 minutos até atingir a temperatura de 70°C. O uso de água e mamadeiras não fervidas pode provocar doenças.



3) Coloque na mamadeira ou utensílio esterilizado a quantidade exata de água previamente fervida.



4) Sempre utilize a colher-medida contida nesta embalagem. Encha a colher-medida e nivele-a com o auxílio de uma faca limpa e seca.



7) Verifique a temperatura do produto colocando algumas gotas do alimento preparado no seu pulso antes de oferecer à criança a fim de evitar queimaduras.



5) Adicione a quantidade de colheres-medida de acordo com a orientação do médico ou nutricionista, ou de acordo com a tabela de diluição. Siga rigorosamente a orientação quanto ao número de colheres-medida, pois a adição de mais ou menos colheres-medida pode ser prejudicial à saúde da criança.



8) O CONSUMO DE NEOCATE LCP DEVE SER IMEDIATO APÓS O PREPARO. Quando necessário o preparo do produto com antecedência, o mesmo deve ser mantido sob refrigeração a uma temperatura menor que 5°C por, no máximo, 24 horas.



6) Feche a mamadeira e agite-a até que o pó se dissolva completamente. No caso de usar outro utensílio, mexa o líquido até o pó dissolver por completo antes de oferecer à criança.



9) Sobras não deverão ser utilizadas e sim descartadas.

A saúde da criança depende de cuidados quanto ao modo de preparo e uso do produto. Lave sempre as mãos antes de preparar o alimento. Use apenas as quantidades de água e pó nas proporções prescritas pelo médico ou nutricionista. O uso de água não fervida pode provocar doenças. Utilize somente a colher-medida contida na embalagem.

6. SUGESTÃO DE INGESTÃO DIÁRIA

As necessidades nutricionais variam de acordo com a idade, sexo, estado nutricional e clínico, condições absorptivas do paciente e a atividade física. Deve-se considerar, ainda, que a alergia alimentar envolve mecanismo inflamatório, o qual pode aumentar o gasto metabólico basal e a demanda de diversos nutrientes, tais como os antioxidantes.

A recomendação para ingestão diária de Neocate LCP deve ser calculada individualmente por um médico ou nutricionista e deve considerar:

- **Recomendações para ingestão de nutrientes:** tais recomendações variam conforme idade e sexo;
- **Estado nutricional:** crianças com déficit pondero-estatural requerem aporte de nutrientes adicional para a recuperação de peso/estatura;
- **Atividade física e doenças:** as necessidades nutricionais aumentam quando a atividade física é mais intensa e na vigência de enfermidades que aumentam o metabolismo;
- **Perdas:** na presença de má absorção, vômitos frequentes ou perdas fecais importantes, os requerimentos nutricionais são maiores;

▪ **Ingestão de outros alimentos (> 6 meses de idade):** crianças com alergia a múltiplos alimentos geralmente têm cardápio muito restrito, requerendo maior volume diário de fórmula do que as que apresentam apenas APLV.

7. RESUMO DE EVIDÊNCIAS COM NEOCATE

Desde 1994 estão sendo publicados estudos sobre a eficácia e a segurança de Neocate. São muitos artigos que expõem suas propriedades e aplicabilidade para o público a que se destina.

A seguir, apresentamos os resumos de alguns desses estudos.



Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an Amino Acid-Derived Infant Formula in Children Allergic to Cow Milk. Pediatrics. 1992;90: 463.

Estudo com 28 crianças entre 11 meses e 12 anos com hipersensibilidade ao leite de vaca documentada e, a maioria, com alergia a diversos alimentos (ovo, amendoim, oleaginosas, soja, trigo, carne vermelha e frutos do mar) e com atopia grave (dermatite atópica, rinite alérgica, asma) em um hospital terciário.

Foram realizados testes de sensibilidade (Prick-test) com Neocate e outras fórmulas semelhantes e controles. Após confirmação da sensibilidade, foi realizado um teste de provocação oral duplo-cego placebo controlado com leite de vaca, Neocate e placebo. Os pacientes que

toleraram o Neocate receberam um volume de 120 a 300ml em provocação oral aberta supervisionada na unidade hospitalar e continuaram o tratamento por 6 meses.

Nenhuma criança apresentou reação alérgica ao consumo de Neocate no período do estudo e mostrou-se que 90% das crianças diagnosticadas com alergia a proteína do leite de vaca toleraram o Neocate sem dificuldades (intervalo de confiança de 95%).

Baseado nesse estudo, demonstrou-se que Neocate é hipoalergênico e bem tolerado por crianças alérgicas ao leite de vaca e a outros alimentos.



Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr.* 1995; 127:550-7.

O objetivo desse estudo foi determinar a antigenicidade, adequação nutricional e eficácia na promoção do crescimento com o uso de fórmulas infantis com proteína hidrolisada do leite de vaca ou de aminoácidos livres em lactentes com alergia a proteína do leite de vaca.

Várias fórmulas hidrolisadas de proteínas ou derivadas de aminoácidos foram classificadas quanto ao teor de beta-lactoglobulina e reatividade cutânea em 74 crianças atópicas com alergia ao leite de vaca, comprovadas por um teste duplo-cego e placebo-controlado. Um estudo prospectivo randomizado de acompanhamento de 9 meses incluiu 22 crianças com idade média de 6 meses (intervalo de confiança de 95%), que foram alimentadas com uma fórmula de soro de leite extensamente hidrolisada (grupo We) e 23 crianças com uma idade média de 7 meses (intervalo de confiança de 95%), aos quais foi ofertada uma fórmula derivada de aminoácidos (grupo AA).

Ambas as fórmulas foram clinicamente e

bioquimicamente toleradas. A concentração média de aminoácidos essenciais no plasma foi menor no grupo We, mas maior no grupo AA em comparação com os valores para lactentes controle (amamentados) ($p = 0,001$). Houve uma tendência diferente entre os grupos em peso ($p = 0,009$) e comprimento ($p = 0,006$). O crescimento foi promovido no grupo AA durante o acompanhamento; foi constante durante os primeiros meses, seguido por um declínio gradual da taxa no grupo We. Em ambos os grupos, o eczema atópico melhorou significativamente e progressivamente, e uma tendência de queda foi encontrada nas concentrações séricas totais e específicas de leite de IgE, comprovando a eficácia de ambas as fórmulas.

Fórmulas extensamente hidrolisadas são seguras e eficazes para a maioria dos bebês; uma fórmula derivada de aminoácido pode ser preferível para bebês com alergias alimentares múltiplas, especialmente para a manutenção do crescimento normal.



Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic Esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995;109:1503-12.

Dez crianças previamente diagnosticadas com refluxo gastroesofágico por testes padrão com sintomas de longa data (mediana, 34,3 meses; intervalo, 6-78 meses) apesar das terapias padrão antirrefluxos, incluindo a fundoplicatura de Nissen em 6 pacientes, foram alimentadas com as fórmulas elementares Neocate ou Neocate Advance por um período mínimo de 6 semanas. Cada criança repetiu a endoscopia seguida de um teste de provocação oral aberto.

Enquanto recebiam as fórmulas, os pacientes tiveram resolução ($n = 8$) ou melhora ($n = 2$) dos sintomas. Na biópsia esofágica de acompanhamento, a contagem máxima de eosinófilos intraepiteliais diminuiu significativamente antes

(mediana 41; intervalo 15-100) para após (mediana 0,5; intervalo 0-22) da introdução da fórmula experimental ($p = 0,005$). Outras alterações reativas do epitélio da mucosa esofágica também melhoraram significativamente. Todos os pacientes apresentaram seus sintomas anteriores no teste de provocação oral.

Os sintomas gastrointestinais crônicos e as alterações histológicas do esôfago que não respondem aos tratamentos padrão para o refluxo gastroesofágico foram melhoradas pelo uso de fórmulas elementares. Os sintomas ocorreram quando proteínas dietéticas específicas foram reintroduzidas durante os testes de provocação oral abertos.



Murray ND, Kaufman SS, Vanderhoof JA. Growth of infants with cow milk allergy who were treated with Neocate. ASPEN 20th Clinical Congress. 1996; Poster 5.

Embora a maioria dos lactentes intolerantes ao leite e às proteínas da soja responda às fórmulas de hidrolisado de caseína (FHC), alguns não respondem e exigem uma fórmula de aminoácidos para melhorar de seus sintomas.

Avaliamos 10 crianças com proctocolite alérgica comprovada por biópsia, que apresentaram resposta clínica incompleta à FHC. Esses sintomas incluíam: fezes com sangue, diarreia, vômitos e baixo ganho de peso.

Historicamente, após a confirmação da biópsia da colite, os bebês recebiam a fórmula infantil hipoalergênica, Neocate, por 2-4 meses. Todos os bebês ganharam peso (21g/dia, 13-37g) e tiveram resolução de seus sintomas. Nenhum lactente necessitou de mais alterações na fórmula ou hospitalização.

Concluimos que Neocate é uma fórmula apropriada para alimentar bebês com proctocolite alérgica que continuam sendo sintomáticos quando alimentados com FHC.



Vanderhaof JA Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, Perry D, Krugel R. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. J Pediatr. 1997;131:741-4.

O objetivo do estudo foi determinar a eficácia de uma fórmula infantil à base de aminoácidos em bebês com sintomas contínuos sugestivos de intolerância às proteínas da fórmula de hidrolisado de caseína (FHC).

Vinte e oito crianças, de 22 a 173 dias de idade, foram matriculadas; cada uma delas recebeu FHC por uma média de 40 dias (10 a 173 dias) e continuou a apresentar fezes com sangue, vômitos, diarreia, irritabilidade ou falha no ganho de peso, ou uma combinação desses sintomas. A colonoscopia com biópsia retal foi realizada em todos os bebês. Os bebês receberam, então, uma fórmula infantil à base de aminoácidos, Neocate, por 2 semanas.

Após 2 semanas de tratamento, 25 dos lactentes demonstraram resolução de seus sintomas e foram submetidos a um teste de provocação oral a FHC. Dos 25 que fizeram o teste, oito toleraram a FHC e o restante teve recorrência de seus sintomas. As características histológicas nesses bebês variaram de infiltração eosinofílica a características normais.

Concluimos que nem todos os bebês com colite respondem a FHC e que esses bebês podem ter resolução de seus sintomas quando alimentados com uma fórmula infantil à base de aminoácidos.



Dupont C, Niggemann B, Binder C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Early introduction of an amino acid-based vs protein hydrolysate formula in children with cow milk allergy a randomized multicentre trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28(5):589.

O objetivo deste estudo randomizado multicêntrico foi comparar a alimentação precoce por uma fórmula baseada em aminoácidos com uma fórmula extensamente hidrolisada e seu efeito no resultado clínico de bebês com alergia comprovada ao leite de vaca.

Foram incluídas 73 crianças (idade média de 5 meses, idade entre 2 e 10 meses) com sintomas sugestivos de dermatite alérgica ao leite de vaca (n = 71) medidos pelo SCORAD, sintomas digestivos (n = 32) e sintomas respiratórios (n = 2). Os lactentes foram aleatoriamente designados para receber a fórmula à base de aminoácidos (n = 33) ou a fórmula extensamente hidrolisada (n = 40) e a alergia ao leite de vaca foi confirmada após 1 mês por teste de provocação oral duplo-cego placebo-controlado. Nove pacientes randomizados para a fórmula hidrolisada sofreram sintomas contínuos e foram posteriormente alterados para a fórmula baseada em aminoácidos. Crescimento, sintomas clínicos, medidas bioquímicas plasmáticas e ingestão alimentar foram monitorados durante um período de acompanhamento de seis meses.

Houve uma melhora significativa no escore SCORAD em ambos os grupos de 25 (20-29) para 13 (9-18), média (intervalo de confiança de 95%); p <0,0001. As medidas bioquímicas plasmáticas (albumina, pré-albumina, fosfatase alcalina, zinco) foram melhoradas em ambos os grupos e não houve diferenças na ingestão total de alimentos (proteína/energia). A recuperação no crescimento (melhora no escore do padrão de comprimento) foi alcançado no grupo de fórmula à base de aminoácidos durante o tratamento em comparação com a fórmula extensamente hidrolisada.

Concluimos que a alimentação de uma fórmula à base de aminoácidos em bebês com início precoce dos sintomas da alergia ao leite de vaca resulta em crescimento melhorado em comparação com a alimentação de fórmula extensamente hidrolisada, apesar da ingestão alimentar semelhante e da melhora nos sintomas clínicos.



Hill DJ, Heine RG, Cameron DJS, Francis DEM, Bines JE. The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance. J Pediatr. 1999; 135:118-21

Lactentes (n=18, idade média de 7,3 meses) com intolerância a formulas extensamente hidrolisadas e soja que responderam bem a uma fórmula de aminoácidos livres (FAA) foram estudados até 3 anos de idade. Aos 2 anos, a maioria tolerou alimentos além da fórmula e, aos 3 anos, só 3 ainda precisaram de FAA. O crescimento normalizou durante a alimentação com FAA em 4 lactentes com *failure to thrive*.



Hill DJ, Heine RG, Cameron DJS, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DEM, Hosking CS. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. J Pediatr. 2000;136:641-7

A irritabilidade é comum em bebês e geralmente é atribuída ao refluxo gastroesofágico (RGE) ou intolerância às proteínas alimentares.

O objetivo do estudo foi examinar o efeito de uma fórmula infantil à base de aminoácidos hipoalergênicos (AAF) na irritabilidade e nos sintomas de RGE em lactentes que não responderam à fórmula extensamente hidrolisada e aos medicamentos antirrefluxo.

Dezenove crianças com irritabilidade (9 meninos e 10 meninas; idade média de 5 meses) com RGE presumido foram submetidas a gastroscopia (n = 17) e monitoração esofágica de pH de 24 horas (n = 14). Testes de provocação oral duplo-cego placebo-controlado (DCPC) foram realizados com a fórmula de AAF versus a fórmula previamente tolerada.

Nove lactentes apresentaram evidências histológicas

de esofagite e 9 apresentaram alterações inflamatórias no estômago e /ou duodeno. Sintomas reclassificados em todos os bebês dentro de 2 semanas após o início da alimentação com AAF. No DCPC, após um período mediano de 3 meses de recebimento de AAF, 12 crianças eram intolerantes à fórmula ativa (escore de angústia, 287 vs 580 min/ sem, $p = 0,01$; pontuação dos sintomas, 23,1 vs 36,1, $P = 0,03$). Sete bebês não tiveram recidiva e foram considerados tolerantes (escore de irritabilidade, 470 vs 581, $p = 0,77$; escore de sintomas, 29,5 vs 20,2; $p = 0,89$).

O tratamento com AAF pode reduzir a irritação e os sintomas da RGE em lactentes com intolerância às proteínas alimentares.



Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is na effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. Am J Gastroenterol. 2003; 98:777-782.

Neste estudo, procuramos definir com precisão uma população de pacientes com esofagite eosinofílica (EoE) e depois avaliar sua resposta à dieta elementar. Uma série de pacientes com sintomas crônicos de doença do refluxo gastroesofágico e eosinofilia esofágica isolada na esôfago (confirmada por gastroduodenoscopia – EGD) foram identificados. A terapia com um inibidor da bomba de prótons foi instituída por 3 meses, seguida pela repetição do EGD quando os sintomas persistiram. Foi realizado um estudo de sonda de pH de 24 horas e aqueles com resultados significativamente anormais foram excluídos. Os demais pacientes foram diagnosticados com EoE e colocados em uma dieta elementar por 1 mês, seguido por uma repetição do EGD.

Dos 346 pacientes com sintomas de desordem crônica do refluxo gastroesofágico e eosinófilos na biópsia esofágica, 51 (14,7%) foram finalmente diagnosticados com EoE. Houve melhora significativa no vômito, dor

abdominal e disfagia após a dieta elementar. O número médio de eosinófilos esofágicos por campo de alta potência diminuiu de 33,7, antes da dieta, para 1,0 após a dieta ($p < 0,01$). O tempo médio para melhora clínica foi de 8,5 dias.

A dieta elementar resulta em uma melhora notável nos sintomas e na evidência histológica da doença em crianças e adolescentes com EoE, conforme identificado por critérios diagnósticos rigorosos.



Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Hatahet R, Virion JM, Morisset M, Guenard. Use of an amino-acid-based formula in the treatment of cow's milk protein allergy and multiple food allergy syndrome. Allerg Immunol (Paris). 2002;34(3):82-4.

O estudo que apresentamos avalia o efeito de uma fórmula baseada em aminoácidos (Neocate) em 26 pacientes que apresentaram uma síndrome de alergias múltiplas, entre elas a alergia alimentar ao leite (APLV).

Vinte e cinco deles apresentavam dermatite atópica grave isolada (14 casos) ou associada a problemas gastrointestinais (6), alteração na curva de crescimento (5), reações anafiláticas (2) e asma (1). Uma criança teve diarreia crônica associada a uma estagnação no ganho de peso.

A avaliação de 2 ou 3 meses depois mostrou uma melhora significativa da dermatite atópica. O retorno no ganho de peso e estatura foi observado em 4 crianças de 5 anos. A recuperação da APLV foi demonstrada pelo teste de provocação oral duplo-cego em 20/23 crianças entre 11 e 37 meses (22 +/- 9). A duração da administração do Neocate foi de 6 a 19 meses (12 +/- 5 meses).

Este estudo confirmou o efeito benéfico da fórmula de aminoácidos no ganho de peso, problemas gastrointestinais e desenvolvimento de dermatite

atópica. O nível de recuperação da APLV foi de 86% aos 2 anos de idade e é melhor do que o relatado na síndrome de múltiplas alergias alimentares, de 22%. A influência dessa dieta no desenvolvimento de outras alergias alimentares ainda precisa ser avaliada.



Harvey BM, Eussen SRBM, Harthoorn LF, Burks AW. Mineral Intake and Status of Cow's Milk Allergic Infants Consuming an Amino Acid-based Formula. JPGN 2017;65: 346–349

O presente estudo tem como objetivo avaliar o estado mineral de bebês a termo entre 0 e 8 meses diagnosticados com APLV recebendo fórmula de aminoácidos (AAF) por 16 semanas. Concentrações séricas de cálcio, fósforo, cloreto, sódio, potássio, magnésio e ferritina foram determinadas em 82 indivíduos no início e em 66 indivíduos no final do estudo.

Os resultados deste estudo mostram que a AAF foi eficaz em fornecer um aporte mineral adequado em bebês com APLV. A grande maioria dos lactentes de 0 a 6 meses (somente fórmula) e de 6 a 12 meses (fórmula e alimentos complementares) teve ingestão mineral adequada.

8. NOVAS PERSPECTIVAS: INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NO TRATAMENTO DA APLV

Atualmente, é reconhecido que a composição e diversidade da microbiota intestinal no início da vida tem importante papel nas alterações da resposta do sistema

imunológico e, possivelmente, no desenvolvimento de alergias alimentares, dentre elas a alergia à proteína do leite de vaca¹¹⁰.

Diversos fatores podem influenciar a composição da microbiota intestinal do lactente, incluindo o tipo de parto e o tipo de nutrição nos primeiros meses de vida. A exemplo de como essa composição altera o perfil da microbiota, sabe-se que a maior quantidade de Bifidobactérias e *Lactobacillus* são benéficos, contribuindo para o aumento da modulação da resposta imune, enquanto que a presença de coliformes e *Clostridia* têm reconhecidamente um maior papel na disbiose¹¹¹.

Estudos recentes vêm mostrando efeito positivo na suplementação de fórmulas com prebióticos e probióticos, os chamados simbióticos. Essa combinação contribui tanto para o efeito de estímulo seletivo de crescimento de algumas bactérias no cólon, aumentando a saúde do hospedeiro, como também desempenhando importante papel no tratamento das alergias alimentares¹¹¹.

Acreditamos que com isso em breve possamos, mais uma vez, por meio de avanços na ciência e de novos estudos, contribuir ainda mais para o manejo das alergias alimentares em lactentes.

9. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Ingredientes: Xarope de glicose, óleos vegetais refinados [triglicerídeos de cadeia média (óleo de coco e/ ou palmiste), óleo de girassol e óleo de canola], fosfato de cálcio dibásico, L-arginina L-aspartato, L-leucina, citrato tripotássico, acetato de L-lisina,

L-glutamina, L-prolina, L-valina, glicina, L-isoileucina, L-treonina, L-fenilalanina, L-tirosina, L-serina, L-histidina, L-alanina, cloreto de sódio, L-cistina, cloreto de magnésio, L-triptofano, bitartarato de colina, L-metionina, citrato de cálcio, L-aspartato de magnésio, óleo de *Mortierella alpina*, óleo de *Cryptocodinium cohnii*, inositol, vitamina C, taurina, sulfato ferroso, sulfato de zinco, L-carnitina, sal dissódico de uridina 5-monofosfato, citidina 5-monofosfato, niacina, sal dissódico de inosina 5-monofosfato, adenosina 5-monofosfato, pantotenato de cálcio, vitamina E, sal dissódico de guanosina 5-monofosfato, sulfato de manganês, vitaminas B1 e B6, sulfato de cobre, vitaminas B2 e A, iodeto de potássio, ácido fólico, cloreto de cromo, vitamina K, selenito de sódio, molibdato de sódio, biotina, vitaminas D e B12, emulsificante ésteres de mono e diglicerídeos de ácidos graxos com ácido cítrico e antioxidante mistura concentrada de tocoferóis. NÃO CONTÉM GLÚTEN. CONTÉM FENILALANINA. Não contém leite e produtos lácteos.

Apresentação: Lata de 400g.

Rendimento: 2898 ml/ 1932 kcal para cada lata.

Registro: MS N^o 4.1120.0173.

Neocate LCP está registrado como: "Fórmula infantil para lactentes e de seguimento para lactentes e/ou crianças de primeira infância destinada a necessidades dietoterápicas específicas com restrição de lactose e à base de aminoácidos livres".

Cuidados de conservação: Conservar bem fechado em local fresco e seco. Após aberto, deve ser consumido em prazo máximo de quatro semanas.

Validade: 18 meses.

Fabricado por: SHS International LTD (Indústria Inglesa).

10. BIBLIOGRAFIA

1. Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2008; 31 (2): 64-89. 2. Vieira et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatrics* 2010, 10:25. 3. Fiocchi A et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *WAO Journal* 2010 April; 57-161. 4. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic Infant Formulas. *Pediatrics* 2000 August; 106 (2): 346-349. 5. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999, 81 (1): 80-84. 6. Koletzko S et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN* 2012 (Aug); 55 (2): 221-229. 7. Vandenplas Y et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902-908. 8. Venter C et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 23. 9. Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E - Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 78-82. 10. Hill DJ and col. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Sep;96(3):386-94. 11. Hill DJ et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37: 808-823. 12. De Boissieu D; Dupont, C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: Safety and duration of amino-acid based formula. *J Pediatr* 2002; 141: 271-3. 13. Sampson HA et al. Safety of an amino acid-derived infant 14. Epifanio M, Spolidoro JV, Soder RB, Baldissarotto M. Gray-Scale and Color Doppler Ultrasound Findings in Children With Cow's Milk Allergy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jun; 196(6): W817-22. 15. Epifanio M, Spolidoro JV, Missima NG, Soder RB, Garcia PC, Baldissarotto M. Cow's milk allergy: color Doppler ultrasound findings in infants with hematochezia. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 554-558. 16. Vanderhoof JA et al. Intolerance to protein Hydrolysate infant formulas: an under recognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *Journal of Pediatrics* 1997; 131:741-744. 17. Latcham F et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr* 2003; 143: 39-47. 18. Hill DJ and col. The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance. *J Pediatr*. 1999 Jul; 135 (1): 118-21. 19. Hill DJ and col. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr*. 2000 May;136(5):641-7. 20. De Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr*. 2000 Jan;136(1):119-20. 21. Isolauri E and col. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995 Oct; 127(4): 550-7. 22. Kanny G et al. Value of a formula based on amino acids in the treatment of allergy to the proteins of cow's milk and the syndrome of multiple food allergies. *Allergie et Immunologie* 2002; 34 (3): 82-84. 23. Dupont C and de Boissieu D. Treatment of severe allergy to cow's milk proteins by Neocate. *Allergie et Immunologie* 2002; 34 (3): 85-90. 24. Niggemann B and col. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 1-7. 25. Isolauri E and col. Breast feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999 ; 134:27-32. 26. Dupont et al. Early introduction of amino acid-based vs protein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 589. 27. Arvola T et al. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006 April; 117 (4); e-760-768. 28. Isolauri E and Sampson HA. Use of an amino acid-based formula in the management of cow's milk allergy and multiple food protein intolerance in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004 February; S154. 29. Faber MR et al. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatrica* 2005; 1514-1515. 30. Heine RG et al. Effect of amino acid-based formula on gastroesophageal reflux in infants with persistent distress. *J Allergy Clin Immunol* 2003; (Feb): S102. 31. Markowitz JE and col. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003 Apr;98(4):777-82. 32. Miele E et al. Clinical response to amino acid-based formula in neurologically impaired children with refractory esophagitis. *JPGN* 2002 sept; 35(3): 314-319. 33. Amadi B. Role of food antigen elimination in treating children with persistent diarrhea and malnutrition in Zambia. *JPGN* 2002 May/June; 34 (suppl 1): S54-S56. 34. Raimondi et al. Amino acid based formula as a rescue strategy in feeding very low birth weight infants with intrauterine growth restriction: a pilot study. *JPGN* 2012 Jan 10. 35. Andorsky, DJ e col. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001; 139: 27-33. 36. Falcão MC, Fazio Jr J. Minimal enteral feeding in extremely premature infants using an elementary formula. Poster PO 325 presented at the ESPEN Congress 2006. 37. Veereman-Wauters G et al. Successful avoidance of total parenteral nutrition by administration of an amino-acid based enteral formula (Neocate) in infancy. *Gastroenterology* 2000; 118 (4): A777. 38. CODEX STAN 72 - 1981. Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants (Amended 1983, 1985, 1987. Revision 2007. Amended 2011). 39. Resolução RDC nº 43/2011 (Regulamento técnico para fórmulas infantis para lactentes). Resolução RDC nº 44/2011 (Regulamento técnico para fórmulas infantis de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância). Resolução RDC nº 45/2011 (Regulamento técnico para fórmulas infantis para lactentes destinadas a necessidades dietoterápicas específicas e fórmulas infantis de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância destinadas a necessidades dietoterápicas específicas). 40. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. *Official Journal of the European Communities* L 401, 30.12.2006, p. 1-33. 41. Commission Directive 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes. *Official Journal of the European Communities* L 91, 7.4.1999, p. 29-36. 42. Canadian Food and Drug Regulations (C.R.C., c. 870), Part B Division 25. 43. Australia New Zealand Food Standards Code, Part 2.9.1 Infant Formula Products (originally laid down in 2002). 44. Department of Health. Report on Health and Social Subjects No41. Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. Report of the panel on dietary reference values of the committee on medical aspects of food policy HMSO: London 1991. 45. FAO/WHO/ "Protein and amino acid requirements in human nutrition" UNU Expert Consultation (2007). WHO Press. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_935_eng.pdf. 46. Koletzko B. et al Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 58-599. 47. LSR0 Report: Assessment of Nutrient Requirements For Infant Formulas (published as a supplement to The Journal of Nutrition). 2059s-234s. 1998. Bethesda, American Society for Nutritional Sciences. Ref Type: Journal (Full). 48. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington DC: National Academy Press, 2002. 49. SCF, Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. S.C.o. Food, Editor. 2003, European Commission: Brussels. 50. US Infant Formula Act 1980 and its amendments and enacted in 21 CFR Section 107.100. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Part 21 Code of Federal Regulations Section 107.100. Infant formula. 51. Joosten K, Meyer R. Nutritional screening and guidelines for managing the child with faltering growth. *EJCN* 2010; 64: S23, S24.

52. Mahan LK; Escott-Stump S, eds. Krause's Food & Nutrition Therapy. 12nd ed. Saunders Elsevier, 2008. 53. Thomas B. Manual of dietetic practice, 3rd edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2001. 54. Feferbaum R, Falcão MC, eds. Nutrição do recém-nascido. São Paulo: Atheneu, 2003. 55. Koletzko B et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *Journal of prenatal medicine* 2008 36: 5-14. 56. Clandinin MT et al. Extra-uterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Human Dev* 1980;4:131-138. 57. Bourre JM et al. Function of dietary polyunsaturated acids in the nervous system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993;48:5-15. 58. Sastry PS. Lipids of the nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res* 1985;24:69-176. 59. Martin R E et al. Changing fatty acid content of growth cone lipids prior to synaptogenesis. *J Neurochem* 1992;59:318-325. 60. Innis SM. The role of dietary n-6 and n-3 fatty acids in the developing brain. *Dev Neuroscience* 2000;22:474-480. 61. Farquharson J, Jamieson EC, Abbasi KA et al. Effect of diet on the fatty acid composition of major phospholipids of infant cerebral cortex. *Arch Dis Child* 1995;72:198-203. 62. Koletzko B, Rodriguez-palmero m, demmelmair H. et al Physiological aspects of human milk lipids Early Human development 2001: 65;S3-S18. 63. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) and peri-natal development. *Acta Paediatr* 2001;90:460-464. 64. Makrides M et al. Erythrocyte fatty acids of term infants fed either breast milk, standard formula or formula supplemented with long chain polyunsaturates. *Lipids* 1995;30:941-948. 65. Szitanyi P, Koletzko B, Mydlilova A, Demmelmair H. Metabolism of 13C-labeled linoleic acid in newborn infants during the first week of life. *Pediatr Res* 1999; 45 Pt 1: 669-73. 66. Willatts P, Forsyth JS. The role of long chain polyunsaturated fatty acids in infant cognitive development. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63:95-100. 67. Lucas A et al. Early diet in pre-term babies and developmental status at 18 months. *Lancet* 1990;335:1477-1481. 68. Morrow-Tlucak et al. Breast feeding and cognitive development in the first 2 years of life. *Soc Sci Med* 1988;26:635-639. 69. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR et al. The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:848-59. 70. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003 38: 343-52. 71. Harbige LS Fatty acids, the immune response, and autoimmunity; a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3 *Lipids* 2003; 38: 323- 41. 72. Kelley et al. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy mean *Lipids* 1999 34: 317-324. 73. Calder PC N-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease *Ann Nutr Metab* 1997 41: 203-234. 74. Serhan CN et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega_3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2003;196: 1025-1037. 75. Brenna, J.T., et al., Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*, 2007. 85(6): p. 1457- 1464. 76. ESPGHAN Committee on Nutrition: Braegger C et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2010; 51:110-122. 77. Waitzberg DL. Nutricao oral, enteral e parenteral na pratica clinica. 4a ed. Sao Paulo: Ed. Atheneu, 2009. 78. Shaw V and Lawson M (eds). *Clinical Paediatric Diagnostics*. 3rd ed. London: Blackwell Publishing, 2007. 79. EUROPEAN COMMISSION. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. Adopted on 4 April 2003. SCF/CS/NUT/IF/65 Final 18 May 2003. 80. Koletzko B, Thiel I, Abiodun PO (1992). The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *J Pediatr* 120: S62-70. 81. Medeiros LCS, Speridião PGL, Sdepanian VL, Fagundes-Neto U, Morais MB. Ingestão de nutrientes e estado nutricional de crianças em dieta isenta de leite de vaca e derivados. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80: 363-70. 82. Meyer R, Venter C, Fox AT, Shah N. Practical dietary management of protein energy malnutrition in young children with cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy Immunology* 2012: doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01265.x 83. Hidvégi E, Arató A, Cserhádi E, Horváth C, Szabó A, Szabó A. Slight decrease in bone mineralization in cow milk-sensitive children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2003; 36:44-9. 84. Isolauri E et al. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132: 1004-9. 85. David TJ, Waddington E, Stanton RHJ. Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic eczema. *Arch Dis Child* 1984; 59:323, 5. 86. Christie L, Hine J, Parker J, Burks W – Food allergies in children affect nutrient intake and growth – *J Am Diet Assoc*. 2002; 102 :1648-1651. 87. Paganus A, Juntunen-Backman K e Savilahti E – Follow-up of nutritional status and dietary survey in children with cow's milk allergy – *Acta Paediatr* 1992; 81:518-21. 88. Tiainen JM, Nuutinen OM, Kalavainen MP – Diet and nutritional status in Children with cow's milk allergy. *Stockton Press* 1995 – 605-612. 89. Henriksen C, Eggesb M, Halvorsen R, Botten G – Nutrient intake among two-year-old children on cow's milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000; 89: 272-8. 90. Resolução RDC nº 269, de 22/09/05. Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) para proteína, vitaminas e minerais. 91. Solomons NW (1986). Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr* 116: 927-935. 92. Schneider BD and Leibolod EA (2000). Regulation of mammalian iron homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3: 267-273. 93. Lynch JR (1995). Iron overload: prevalence and impact on health. *Nutr Rev* 53: 255-260. 94. Hopkins LL Jr, Ransome-Kuti O, Majaj AS (1968). Improvement of impaired carbohydrate metabolism by chromium (III) in malnourished infants. *Am J Clin Nutr* 21: 203-11. 95. Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD (1986). Chromium deficiency after long-term parenteral nutrition. *Dig Dis Sci* 31: 661-664. 96. Yu VYH. Scientific rationale and benefits of nucleotide supplementation of infant formula. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 543-9. 97. Aggett P et al. Innovation in infant formula development: A reassessment of ribonucleotides in 2002. *Nutrition* 2003; 19: 375-84. 98. Sánchez-Pozo A, Gil A. Nucleotides as semiessential nutritional components. *Br J Nutr* 2002; 87: S135-7. 99. Holen E, Jonsson R. Dietary nucleotides and intestinal cell lines: I. Modulation of growth. *Nutr Res* 2004; 24: 197-207. 100. Makrides M et al. The effect of dietary nucleotide supplementation on growth and immune function in term infants: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13(Suppl): S58. 101. Carver JD et al. Dietary nucleotide effects upon immune function in infants. *Pediatrics* 1991; 88: 359-63. 102. Martinez-Augustin O et al. Dietary nucleotides might influence the humoral immune response against cow's milk proteins in preterm neonates. *Biol Neonate* 1997; 71: 215-23. 103. Pickering LK et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998; 101: 242-9. 104. Navarro J et al. Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulin levels and lymphocyte subsets of preterm infants. *Biofactors* 1999; 10: 67-76. 105. Merolla R; Gruppo Pediatri Sperimentatori. [Evaluation of the effects of a nucleotide enriched formula on the incidence of diarrhea. Italian multicenter national study *Minerva Pediatr* 2000; 52: 699-711. 106. Brunser O et al. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. *Acta Paediatr* 1994; 83: 188-91. 107. Yau KI et al. Effect of nucleotides on diarrhoea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. *JPGN* 2003; 36: 37-43. 108. Leach JL, Baxter JH, Molitor BE et al. Total potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1224-30. 109. Thorell L, Sjoberg LB, Hernell O. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant. *Pediatr Res* 1996; 40: 845-52. 110. Harvey, B.H. et al. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatric Research*. Vol 75. Number 2. Feb 2014 111. Candy, D.C.A. et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic formulas. *Pediatric Research*. Vol. 83. Number 3. Mar 2018.



Fórmula infantil para lactentes e de seguimento para lactentes e/ou crianças de primeira infância destinada a necessidades dietoterápicas específicas com restrição de lactose e à base de aminoácidos livres
0 - 3 anos

Aviso importante: este produto somente deve ser usado na alimentação de crianças menores de 1 (um) ano de idade com indicação expressa de médico ou nutricionista. O aleitamento materno evita infecções e alergias e fortalece o vínculo mãe-filho.

400 g

O leite materno é o melhor alimento para lactentes e até o 6º mês deve ser oferecido como fonte exclusiva de alimentação, podendo ser mantido até os 2 anos de idade ou mais. As gestantes e nutrizes também precisam ser orientadas sobre a importância de ingerir uma dieta equilibrada com todos os nutrientes e da importância do aleitamento materno até os dois anos de idade ou mais. As mães devem ser alertadas que o uso de mamadeiras, bicos e chupetas pode dificultar o aleitamento materno, particularmente quando se deseja manter ou retornar à amamentação; seu uso inadequado pode trazer prejuízos à saúde do lactente, além de custos desnecessários. As mães devem estar cientes da importância dos cuidados de higiene e do modo correto do preparo dos substitutos do leite materno na saúde do bebê. Cabe aos especialistas esclarecerem previamente as mães quanto aos custos, riscos e impactos sociais desta substituição para o bebê. É importante que a família tenha uma alimentação equilibrada e que sejam respeitados os hábitos culturais na introdução de alimentos complementares na dieta do lactente, bem como sejam sempre incentivadas às escolhas alimentares saudáveis.

Material técnico-científico destinado exclusivamente aos profissionais de saúde. Proibida a distribuição a outros públicos e reprodução total ou parcial.

Material de uso exclusivo da equipe de representantes Danone Nutricia, sendo INDEVIDO o acesso por terceiros não autorizados pela Danone. NEOCATE LCP NÃO CONTÉM GLÚTEN.

