



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE



MARIA EFIGÊNIA DE QUEIROZ LEITE

**EQUILÍBRIO DE CÁLCIO E GORDURA E TOLERÂNCIA
GASTROINTESTINAL EM LACTENTES ALIMENTADOS COM
FÓRMULAS LÁCTEAS INFANTIS COM E SEM OLEÍNA DE PALMA:
UM ESTUDO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO, CROSSOVER.**

TESE DE DOUTORADO

Salvador
2015

MARIA EFIGÊNIA DE QUEIROZ LEITE

**EQUILÍBRIO DE CÁLCIO E GORDURA E TOLERÂNCIA
GASTROINTESTINAL EM LACTENTES ALIMENTADOS COM
FÓRMULAS LÁCTEAS INFANTIS COM E SEM OLEÍNA DE PALMA:
UM ESTUDO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO, CROSSOVER.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof^o. Dr^o Hugo da Costa Ribeiro Jr.

Salvador
2015

L554 Leite, Maria Efigênia de Queiroz

Equilíbrio de cálcio e gordura e tolerância gastrointestinal em lactentes alimentados com formulas lácteas infantis com e sem oleína de palma: um estudo duplo-cego, randomizado, crossover. / Maria Efigênia de Queiroz Leite. – Salvador, 2015.

93 f; il.

Orientador: Dr. Hugo da Costa Ribeiro Junior

Tese (doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, 2015.

1. Tolerância gastrointestinal 2. Lactentes brasileiros 3. Oleína de palma
4. Balanço de cálcio 5. Balanço de gordura I. Universidade Federal da Bahia
II. Ribeiro Junior, Hugo Costa III. Título IV. Subtítulo.

CDU 612

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dra. Sandra Santos Valois
Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia

Dra. Tereza Cristina Medrado Ribeiro
Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia

Dra. Patrícia Silva de Almeida Mendes
Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Ney Crístian Amaral Boa Sorte
Universidade do Estado da Bahia – UNEB

Prof. Dr. Hugo da Costa Ribeiro Júnior
Escola de Medicina da Universidade Federal da Bahia – UFBA (Suplente)

Esta tese é dedicada a todas as crianças, motivo da minha grande felicidade na escolha da profissão.

A minha pequena Júlia que me dá forças para nunca desistir e seguir com mais ternura.

À Fabiano pelo companheirismo e compreensão na minha busca pelo conhecimento e realização profissional.

E a minha família motivo maior dessa caminhada construída em busca do crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Com todo carinho e afeto, meu muito obrigada,

A Deus, pela luz que sempre iluminou o caminho mesmo quando os ventos ameaçavam apagar a chama.

Às crianças que participaram deste estudo, através da autorização de seus pais, que acreditaram no grande benefício deste estudo para seus filhos e para outras crianças.

À Creche a Manjedoura, da Instituição Beneficente Mansão do Caminho, na pessoa da estimada Tia Clese que possibilitou a inserção da nossa equipe de trabalho em sua rotina, sempre com muito carinho e atenção.

Ao professor Dr. Hugo da Costa Ribeiro Jr., da Universidade Federal da Bahia por confiar na minha capacidade científica para conduzir esta tese de doutorado.

Às queridas colegas de trabalho, Nutricionistas Danile Leal Barreto e Mariana Vidal Pontes pelo apoio, companheirismo e ajuda nos momentos de maiores dificuldades.

Às colegas Dra. Tereza Ribeiro e Dra. Ângela Mattos, pelo profissionalismo, competência e auxílio diário durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

Às queridas enfermeiras Thami Tupiná de Alcântara, Luiza Maria Primo Saraiva e Claudenice Ferreira, além do corpo de técnicas em enfermagem que participaram e ajudaram de forma responsável e dedicada na coleta e acompanhamento das crianças e suas mães durante a fase de estadia no ambiente Hospitalar.

À equipe da Faculdade de Farmácia nas pessoas do Professor Dr. José Menezes Filho e da Bióloga Carolina Oliveira de Souza, por todo o apoio e parceria nos procedimentos de laboratório.

Aos meus queridos amigos que tanto me ajudaram nos momentos de maior dificuldade e desânimo, Dr. Ney Boa Sorte, Dra. Carolina Godoy, Dra. Tatiana Amorim e todos aqueles que torceram e desejaram junto comigo que mais essa etapa fosse concluída.

À minha amada e querida família, por toda a torcida e apoio nas minhas escolhas e em especial aos meus pais Efigênio Mineiro Leite e Maria do Socorro de Queiroz Leite meus grandes incentivadores e motivo do que me tornei.

Às queridas amigas, Déia, Duda, Cele, Tati, Bela, Martinha, Carol e Tatia, um grupo de meninas que hoje mulheres, provaram que na vida não existe tempo ruim para quem sabe aonde quer chegar.

Enfim, a todas as pessoas que eu tenha esquecido de mencionar e que contribuíram de alguma forma para a realização desta tese.

"A única coisa que podemos tomar como certeza é que tudo muda. Ninguém ignora tudo, ninguém sabe tudo. Por isso aprenderemos sempre."

Paulo Freire

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCL	Ácido Graxo de Cadeia Longa
AN	Abbott Nutrition
AEs	Adverse Events
ARA	Arachidonic Acid
DHA	Docosahexaenoic Acid
EVP	Exploratory Evaluable Population
GI	Gastrointestinal
HM	Human Milk
HC	Head Circunference
LH	Leite Humano
MRSC	Mean Rank Stool Consistence
NoPALM	Milk-based powdered commercial formula containing no palm olein
PA	Palmitic Acid
PKO	Palm Kernel Oil
PALM	Milk-based powdered commercial formula containing palm olein, palm kernel and canola oils as predominat fat
POL	Palm Olein
SAEs	Serious Adverse Effects
SA	Stearic Acid

SUMÁRIO

1	Resumo	
2	Abstract.....	
3	Introdução.....	15
4	Objetivos.....	19
5	Metodologia.....	20
	5.1 Desenho do estudo.....	20
	5.2 Número de sujeitos.....	21
	5.3 Critérios de inclusão.....	22
	5.4 Critérios de exclusão.....	23
	5.5 Produtos avaliados no estudo.....	23
	5.6 Variáveis do estudo e de desfecho.....	24
6	Referências.....	26
7	Resultados.....	30
	7.1 Artigo original.....	30
8	Conclusões.....	53
	8.1 Principais resultados.....	53
	8.1.1 Artigo.....	53
	8.2 Impacto da tese.....	54
	8.2.1 Impacto científico e perspectivas futuras.....	54
	8.2.2 Impacto Econômico.....	55
	8.3 Conclusão final.....	55
9	Considerações finais.....	56
	9.1 Contribuição da tese.....	56
	9.2 Limitações do estudo.....	56
10	Anexos.....	57
	10.1 Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	57
	10.2 Anexo B - Parecer do Comitê de Ética.....	69
	10.2.1 - Parecer principal do projeto.....	69
	10.2.2 - Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética.....	70
	10.3 Anexo C - Registry Clinical Trial.....	72
	10.4 Anexo D - Formulário de avaliação para preenchimento de critério de inclusão no estudo.....	74
	10.5 Anexo E - Formulários de coleta de dados no ambiente familiar	76

10.5.1- Formulário de orientação para pais sobre preenchimento do consumo de fórmula e leite materno em casa	76
10.5.2 - Formulário para registro de consumo de fórmula e leite materno em casa.....	77
10.5.3 - Formulário de orientação para pais sobre preenchimento de ocorrência de fezes e sintomas gastrointestinais em casa.....	78
10.5.4 - Formulário para registro de ocorrência de fezes e sintomas GI em casa.....	79
10.6 Anexo F - Formulário de coleta de dados durante fase Metabólica.....	80
10.6.1 Formulário de registro de ingestão de fórmulas do estudo.....	80
10.6.2 Formulário de registro de ocorrência de fezes e sintomas GI	81
10.6.3 Formulário de registro de ocorrência de diurese.....	82
10.7 Anexo G - Formulário Registro dos resultados laboratoriais de consumo e retenção de cálcio e gorduras nas fezes e urina.....	83
10.8 Anexo H - Calculadora Fase Metabólica	84
10.9 Anexo I - Produção Científica Durante o Doutorado.....	86
10.9.1 Trabalho relacionado com Tese de Doutorado (PPgMS) publicado em revista científica (1ª autora)	86
10.9.2 Outros artigos relacionados com consumo de fórmula infantil e assistência pediátrica (co-autora).....	88
10.9.3 Apresentação de Trabalho em Congressos e Simpósios	92

1. RESUMO

Objetivo: Este estudo buscou avaliar comparativamente a resposta de lactentes, saudáveis à termo, ao consumo de duas fórmulas lácteas infantis com diferentes composições de gordura, uma contendo oleína de palma (POL) e outra sem oleína de palma (NoPALM), no que diz respeito à tolerância gastrointestinal (GI) e absorção de cálcio. **Método:** Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, do tipo crossover, realizado com crianças institucionalizadas de uma Creche da cidade de Salvador/Ba. O estudo foi conduzido com 33 lactentes de ambos os sexos, nascidos à termo e saudáveis (84-159 dias de vida), que foram alocados em dois grupos: um consumindo fórmula com POL (44% da gordura total – oleína de palma 21,7% e óleo de canola 18,5% como gordura predominante) e outro consumindo fórmula NoPALM durante um período de 14 dias (Fase de tolerância). Em seguida apenas os meninos (17) foram submetidos a um estudo de balanço metabólico (04 dias) em enfermaria, onde foram coletadas amostras de fezes e urina, e registrado todo o consumo de fórmula infantil (leite materno não foi liberado nesse período). Completada a primeira fase (18 dias) as crianças trocavam de grupo e todo o processo de acompanhamento e avaliação se repetia por mais 18 dias. A ocorrência de efeitos adversos e avaliação clínica dos bebês foram registradas durante o todo o período de estudo. **Resultado:** Conforme apresentado no artigo 1, a ingestão de fórmula infantil, leite materno e o crescimento não diferiram entre os grupos ($p > 0,05$). Os lactentes alimentados com NoPALM apresentaram uma maior absorção ($p = 0,023$) de cálcio ($58,8 \pm 16,7\%$; média \pm SD;) do que aqueles alimentados com POL ($42,1 \pm 19,2\%$), não sendo esta diferença significativa ($p = 0,104$), quando a ingestão de cálcio foi utilizada como covariável. Também observou-se maior ingestão ($p < 0,001$) e maior retenção de cálcio no grupo alimentado com NoPALM em relação a POL ($p = 0,024$) com ou sem ($p = 0,015$), a ingestão de cálcio como uma co-variável. Houve maior absorção (%) de gordura em bebês alimentados com NoPALM do que POL (NoPALM = $96,9 \pm 1,2$; POL = $95,1 \pm 1,5$; $p = 0,020$ no estudo fase I). A média de classificação de consistência das fezes foi mais suave em bebês alimentados NoPALM versus POL ($p < 0,001$; considerando o período da fase metabólica). Os eventos adversos, cuspir / vômito, borborigmos e gases não foram diferentes ($p > 0,05$). A aceitabilidade da fórmula foi alta e comparável para ambas às fórmulas, independentemente da suplementação de leite materno. **Conclusão:** Bebês alimentados com fórmula infantil à

base de POL (contendo oleína de palma) demonstraram uma menor retenção de cálcio e absorção de gordura, além de fezes com consistência menos suave do que bebês alimentados com fórmula infantil NoPALM (sem oleína de palma). Dessa forma, este estudo sugere que a diferença na composição de gordura pode alterar a função gastrointestinal de lactentes em uso de fórmulas infantis.

Palavras chaves: Oleína de palma, balanço de cálcio, balanço de gordura, tolerância gastrointestinal, lactentes brasileiros.

2. ABSTRACT

Objective: This study aimed to comparatively evaluate the healthy full-term infants' response to the consumption of two infant milk-based formulas with different compositions of fat, one containing palm olein (POL) and another without palm olein (NoPALM), regarding tolerance and gastrointestinal absorption of calcium. **Methods:** This is a clinical trial, randomized, double-blind, crossover, conducted with institutionalized children from a Day Care Center in Salvador/Ba. The study was conducted with 33 infants of both sexes, born at term and healthy (84-159 days), which were divided into two groups: an POL formula consuming one (44% of total fat - palm olein 21,7% and 18.5% canola oil as the predominant fat) and another NoPALM formula consuming for a period of 14 days (Tolerance Phase). Then only boys (17) underwent a metabolic balance study (04 days) in the infirmary, where samples of feces and urine were collected and all consumption of infant formula was recorded (breast milk was not allowed at this time). Once the first stage was completed (18 days) children from both groups were exchanged and all the monitoring and evaluation process was repeated for another 18 days. The side effects and clinical evaluation of the babies were recorded during the entire study period. **Results:** As shown in Article 1, the intake of infant formula, human milk (HM) and the growth did not differ between groups ($p > 0.05$). Infants fed with NoPALM had greater absorption ($p = 0.023$) calcium ($58.8 \pm 16.7\%$; mean \pm SD;) than those fed with POL ($42.1 \pm 19.2\%$) though this difference is not significant ($p = 0.104$) when calcium intake was used as a covariate. We also observed a higher intake ($p < 0.001$) and greater retention of calcium in the group fed with NoPALM compared with POL ($P = 0.024$) with or without ($p = 0.015$), calcium intake as a covariate. There was a higher absorption (%) of fat in babies fed with NoPALM than POL (NoPALM = $96,9 \pm 1.2$ > POL = 95.1 ± 1.5 ; $p = 0.020$ in the study phase I). The average rating of the stool consistency was softer for infants NoPALM fed versus POL fed ($p < 0.001$, considering the period of metabolic phase). Side effects such as spitting/vomiting, intestinal noises and gases were not different ($p > 0.05$). The acceptability of the formula was high and comparable for both formulas, regardless of HM supplementation. **Conclusions:** Infants fed with infant POL based

formula (containing palm olein) showed a lower calcium retention and absorption of fat, as well as soft stools with less consistency than infants fed with NoPALM infant formula (no palm olein). Thus, this study suggests that the difference in fat composition may alter gastrointestinal function in infant's use of infant formulas.

Keywords: Palm olein, Calcium balance, Fat balance, Gastrointestinal tolerance, Brazilian infants

3. INTRODUÇÃO

As práticas alimentares no primeiro ano de vida constituem marco importante na formação dos hábitos alimentares da criança trazendo repercussões a saúde em longo prazo. O aleitamento materno, de forma exclusiva, é recomendado para a criança nos primeiros seis meses de vida, sendo esta uma fonte mais econômica, acessível e nutricionalmente adequada para atender as necessidades nessa fase da vida humana^{1,2}. Evidências epidemiológicas têm reafirmado a importância do aleitamento materno para a saúde infantil na redução de mortalidade, doenças infecciosas e doenças crônico-degenerativas na idade adulta^{3,4}.

Na impossibilidade de se manter o aleitamento materno, como no caso de alguns erros inatos do metabolismo, filhos de mães portadoras do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), mães usuárias de drogas, deve ser indicado o uso de uma fórmula infantil, sendo contra indicado a introdução do leite de vaca integral mesmo em suas concentrações diluídas, durante o primeiro ano de vida⁵. As várias evidências científicas demonstrando a inadequação do leite de vaca integral em para suprir as necessidades nutricionais da criança no primeiro ano de vida fez surgir a produção das chamadas fórmulas infantis, que são obtidas através de modificações do leite integral, na tentativa de aproximá-las da composição do leite materno, padrão de referência em alimentação infantil para a composição das fórmulas⁶.

As fórmulas modificaram-se constantemente nos últimos anos, em virtude de novos conhecimentos sobre nutrientes que devem ser utilizados em maior ou menor quantidade ou a cerca de novos componentes a incorporar às mesmas. Este avanço tecnológico das fórmulas industrializadas permitiu elaborar produtos no sentido de compensar certas deficiências digestivo-absortivas e reações alérgicas⁷. Vários avanços foram alcançados com a produção de fórmulas infantis mais adequadas às necessidades específicas do lactente. Fórmulas com acréscimo de nucleotídeos, prebióticos, probióticos e LC-Pufas, isentas de lactose e/ou sacarose, e outras com diminuição do teor protéico ou proteínas hidrolisadas, constituem parte dos substitutos do leite materno que são hoje comercializados^{6,7}.

A despeito de todos os avanços alcançados na constituição das fórmulas infantis na tentativa de mimetizar a composição do leite materno, estudos têm apontado para diferenças nos hábitos intestinais e tolerância gastrointestinal (GI) entre lactentes alimentados com leite humano e lactentes alimentados com fórmulas. Crianças alimentadas com leite materno normalmente têm fezes mais frequentes e suaves, enquanto crianças alimentadas com fórmula

infantil apresentam redução na frequência e fezes mais formadas^{8,9}. Constipação e fezes relativamente endurecidas continuam sendo as queixas mais comuns em lactentes alimentados com fórmula⁹. Misturas de gorduras utilizadas nas fórmulas infantis podem contribuir para estes problemas, e à utilização de misturas de gorduras que mais estreitamente assemelhem-se a gordura do leite humano podem melhorar padrões fecais dos bebês e a consistência das fezes^{10,11}.

O óleo de palma e seu derivado, oleína de palma (POL), são incluídos na combinação de gorduras da maioria das fórmulas para lactentes. Estes óleos fornecem o ácido graxo saturado de cadeia longa (AGCL), ácido palmítico (PA), para mimetizar a quantidade relativa de PA no leite humano (LH)¹². No entanto, a distribuição posicional de ácidos graxos individuais nas moléculas de triacilglicerídeos de óleos vegetais difere daquela encontrada nos triacilglicerídeos do LH. Esta diferença na distribuição posicional afeta as taxas relativas de absorção de ácidos graxos, especialmente os AGCL¹³⁻¹⁵. Ácidos graxos na posição sn2 são absorvidos como os 2-monoacilglicerídeos solúveis e os ácidos graxos nas posições sn1 e sn3 são absorvidos como ácidos graxos livres. Em óleos vegetais, inclusive aqueles usados em fórmulas para lactentes, os AGCL estão localizados principalmente nas posições sn1 e sn3¹⁶. Depois da digestão, os AGCL livres, relativamente insolúveis, conjugam-se com cálcio para formar sabões de cálcio insolúveis¹⁷ resultando na redução da absorção de cálcio e gordura. No leite humano, PA e ácido esteárico (SA) são encontrados principalmente nas posições sn2 (ou posições beta) nos triacilglicerídeos e são bem absorvidos após a digestão como 2-monoacilglicerídeo.

Muitos estudos demonstraram que a gordura e o cálcio eram significativamente menos absorvidos a partir de fórmulas para lactentes à base de proteína de leite contendo POL como fonte de gordura predominante (40 – 45 % da gordura total) em comparação ao absorvido à partir de fórmulas semelhantes sem oleína de palma (NoPALM)¹⁸⁻²². O efeito negativo da POL sobre a absorção de cálcio ou gordura também foi demonstrado pela fórmula para lactentes à base de proteína de soja e fórmula para lactente à base de caseína extensamente hidrolisada²³. O efeito também foi demonstrado em bebês a termo^{18,20,22} e pré-termo^{19,21}.

Além disso, estudos relataram uma elevação na formação de fezes endurecidas contendo sabões de cálcio^{19, 20} em lactentes alimentados com a fórmula contendo POL como óleo predominante em comparação a lactentes alimentados com qualquer uma das fórmulas

semelhantes NoPALM ou LH. Foram relatadas também fezes mais duras em lactentes anteriormente amamentados com leite materno que mudaram para uma fórmula contendo POL, bem como aqueles alimentados com tais fórmulas desde o nascimento em comparação a lactentes semelhantes alimentados com uma fórmula NoPALM²⁴.

Diferentemente da POL, não há relatos de estudos realizados em lactentes para demonstrar a absorção relativa ou a gordura ou ao cálcio de formulações contendo NoPALM. Os estudos relatados disponíveis²⁵ foram realizados em animais, e demonstraram que a inclusão de POL na formulação reduziu significativamente a absorção de gordura. Nenhum desses estudos avaliou a influência de NoPALM na absorção de cálcio. Portanto, há interesse em documentar o efeito de uma combinação de gordura contendo POL na absorção de cálcio e gordura e na consistência das fezes.

Embora o óleo de palma e a POL sejam as principais fontes de PA de muitas fórmulas para lactentes, eles diferem nas propriedades físicas e químicas. O óleo de palma tem um ponto de fusão mais elevado que a POL. Além disso, a POL mistura-se melhor com outros óleos porque é mais líquido à temperatura ambiente e possui mais combinação homogênea de acilglicerídeos. O ácido graxo predominante no óleo de palma é o PA (~ 44% por peso de ácido graxo total) seguido pelo ácido oléico (~39%). Por outro lado, a POL é composta predominantemente de ácido oléico (~ 43%), seguido pelo PA (~ 40%). O impacto do óleo de palma ou os efeitos aditivos de óleo de palma e POL nas fórmulas para lactentes ou absorção de cálcio e gordura não foram avaliadas em lactentes.

As fórmulas para lactentes disponíveis em diferentes mercados em todo o mundo diferem nas principais fontes de nutrientes incluindo combinação de gordura. Similac Advance[®] da Abbott Nutrition contém uma combinação de gordura 100% vegetal sem oleína de palma. A combinação de gordura consiste em 42% de óleo de açafrão altamente oléico, 30% de óleo de coco e 28% de óleo de soja. Em contraposição, o NAN 1 PRO[®] da Nestlé tem uma combinação de gordura equivalente a 44% de oleína de palma, 21,7% de óleo de palma, 18,5 % de canola e outros óleos secundários, como esforço para copiar a composição de ácido graxo do leite materno. A combinação de gordura da fórmula do NAN 1 Pro é exclusiva porque tem uma quantidade significativamente mais elevada de POL e óleo de palma (65,7%) do que outras fórmulas para lactentes disponíveis comercialmente. O nível mais elevado de POL relatado em fórmulas para lactentes estudadas

cl clinicamente em lactentes quanto ao impacto sobre a absorção de cálcio foi de 45%. Além disso, esta combinação de gordura usou canola no lugar de óleo de soja como principal fonte de linoléico e ácidos linolênicos. Atualmente, é importante demonstrar o impacto clínico comparativo desta fórmula com sua combinação de gordura exclusiva consistindo em uma quantidade elevada de óleos de POL e OPM, versus uma fórmula sem POL sobre a absorção de cálcio e gordura e sobre os padrões de fezes em lactentes saudáveis.

Ademais, nenhuma das formulações avaliadas em estudos anteriores, os quais mostraram os efeitos de POL sobre a absorção de cálcio, contém DHA e ARA complementares. A maior parte das fórmulas padrão nos EUA e em muitos países atualmente possuem DHA e ARA.

O estudo proposto forneceu a primeira oportunidade de avaliar o efeito de POL e óleo de palma sobre a absorção de cálcio, gordura e ácidos graxos essenciais das duas fórmulas em estudo contendo DHA e ARA. Adicionalmente, este estudo documentou as respostas de absorção de cálcio e gordura à alimentação de fórmulas contendo POL, em lactentes do Brasil, uma vez que os estudos existentes foram realizados ou nos EUA, ou nos países da União Européia. Não se espera que as respostas dos lactentes brasileiros seja significativamente diferente dos lactentes dos EUA ou da União Européia. No entanto, a documentação pode ser útil, devido às variações individuais observadas em alguns dos estudos^{18,23} conduzidos nos EUA.

Dessa forma, através deste estudo será possível agregar novos conhecimentos a cerca da ação das diferentes combinações de gorduras nas fórmulas infantis avaliadas, sobre a função GI e conhecer os aspectos relacionados a possíveis interações entre o cálcio e o tipo de gordura presente nas fórmulas infantis.

4. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente a tolerância gastrintestinal (GI) e a absorção de cálcio e gordura em lactentes a termo saudáveis, alimentados com duas fórmulas infantis à base de leite em pó comercialmente disponíveis no Brasil, contendo diferentes combinações de gordura. Uma das fórmulas contendo oleína de palma (POL) como gordura predominante e a outra sem oleína da palma (NoPALM).

5. METODOLOGIA

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico, controlado, randomizado, duplo-cego, de balanço metabólico cruzado. O estudo foi conduzido em dois períodos idênticos. Cada período foi composto de uma fase de tolerância com duração de 14 dias e uma fase de balanço metabólico com duração de 04 dias. A fase de tolerância compreendeu um período onde as crianças foram monitoradas durante sua permanência na Creche do ponto de vista de ingestão da fórmula de estudo, consumo de leite materno, dados antropométricos, de saúde e tolerância GI, através de registros realizados por uma equipe treinada de 03 nutricionistas, 02 médicas e 04 estagiárias de nutrição que permaneceram na instituição até o término do estudo. Nesta equipe 02 nutricionistas que ficaram responsáveis pela randomização dos sujeitos e preparo das fórmulas infantis do estudo designadas para cada criança, foram as únicas integrantes da equipe não cegas.

As informações da evolução dos lactentes em casa foram registradas em formulários específicos para preenchimento pelos pais (Anexos 10.5.2 e 10.5.4) que receberam treinamento prévio sobre preenchimento dos mesmos. A cada dia em que os formulários eram devolvidos à creche, as informações eram checadas e conferidas pelas nutricionistas e em caso de dúvidas sobre o preenchimento as mesmas eram sanadas diretamente com os pais e /ou responsáveis no ato do recebimento. Após completar os 14 dias da fase de tolerância, apenas os meninos foram direcionados para realizar a fase de balanço metabólico durante 04 dias de internamento em enfermaria com capacidade para 04 lactentes por vez, organizada para atender apenas estas crianças, evitando assim contato com pacientes internados por motivo de doença.

A fase metabólica compreendeu um período de 04 dias de permanência das crianças, do sexo masculino, acompanhados de suas genitoras, em enfermaria de balanço metabólico. Esta enfermaria foi devidamente preparada e equipada para favorecer a observação e coletas adequadas de amostras de fezes e urina, além de registro de toda a evolução clínica, dietética e antropométrica destas crianças. A avaliação de ingestão durante cada período de balanço

começou com a primeira alimentação após a alimentação com um corante comestível azul brilhante, utilizado como marcador de acordo com técnica utilizada em outras publicações^{23,28,29}, até e inclusive a segunda alimentação com o corante azul brilhante. A primeira alimentação contendo o marcador (56 mL) não foi incluída ao se calcular a ingestão da fórmula durante o período de balanço. Para determinar a ingestão da fórmula, as mamadeiras eram pesadas imediatamente antes e depois de cada alimentação usando uma Balança Ohaus Modelo CT600 (Florham, New Jersey). As perdas por regurgitação e vômito mesuradas avaliadas usando-se fraldas e panos pesados previamente. Os lactentes foram pesados todos os dias usando uma Balança Pediátrica SECA (intervalos de 10 gramas). As amostras de fezes coletadas foram armazenadas a -70°C no laboratório até serem analisadas. Uma alíquota de 20 g da amostra de fezes congelada foi analisada quanto à gordura fecal de acordo com o método de Jeejeebhoy *et al*²⁶. Uma alíquota de 20 a 50 g, após digestão no microondas, foi avaliada quanto ao cálcio fecal por espectrofotometria de absorção atômica com chama, usando espectrofotômetro de absorção atômica. Amostras das fórmulas em estudo também foram analisadas quanto à gordura e cálcio usando-se métodos semelhantes. Ácidos graxos fecais foram determinados pelo método de Metcalfe e Schmitz²⁷ e separados por cromatografia gás-líquido.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisas da Maternidade Climério de Oliveira – UFBA e conduzido de acordo com os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki e teve uma duração de 06 meses.

5.2. Número de sujeitos

Fizeram parte deste estudo 34 lactentes à termo, com idades entre 84-159 (\pm 03 dias) dias de vida, de ambos os sexos. Destes 33 concluíram todas as fases do estudo e 01 lactente foi retirado precocemente por ter apresentado problema de saúde (não relacionado ao estudo). Dos 33 bebês apenas 17 meninos participaram das fases metabólicas.

5.3. Critérios de inclusão

Foram selecionados para fazer parte deste estudo, lactentes que atenderam os seguintes requisitos:

- Lactente com boa saúde, conforme determinado pelo seu histórico médico relatado pelo(s) pai(s) à equipe de investigadores;
- Lactente nascido de parto único, a termo completo, com idade gestacional de 37 – 42 semanas de acordo com o relato dos pais;
- Lactente tendo entre 84 e 156 ± 3 dias de idade na inclusão;
- Pai(s) que confirmaram sua intenção de alimentar o lactente exclusivamente com a fórmula em estudo designada pelo menos durante a fase metabólica do estudo. Suplementação ocasional com leite materno em casa (fora da creche) durante a fase de tolerância do estudo foi permitida quando o(s) pai(s) concordou em pesar o bebê antes e depois das amamentações com leite materno;
- Pai(s) que confirmaram sua intenção de não administrar suplementos vitamínicos ou minerais, alimentos sólidos ou sucos a seus bebês no decorrer do estudo, salvo se instruído de outra forma por seu profissional de saúde;
- Pai(s) dos lactentes ou um responsável legal que assinaram e dataram voluntariamente um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), e fornecido regulamentação/ autorização de privacidade aplicável no Brasil antes de qualquer participação no estudo.

Critérios adicionais foram estabelecidos para que os lactentes fossem encaminhados para a fase metabólica do estudo:

- Lactente do sexo masculino que concluíram com êxito a fase de tolerância do estudo. (Pela maior dificuldade de separação entre fezes e urina em crianças do sexo feminino);
- Lactente do sexo masculino que continuaram a alimentar-se com a fórmula em estudo designada como fonte de nutrição principal com uma ingestão mínima de 65 kcal/kg

5.4. Critérios de exclusão

- Um histórico médico adverso da mãe, do feto, ou do lactente que o investigador acreditou ter potencial para afetar a tolerância, crescimento, e/ou desenvolvimento. Isto incluiu, entre outros, suspeita de abuso de substância por parte da mãe;
- Lactentes que haviam sido tratados com antibióticos 03 dias antes da inclusão no estudo;
- Lactentes que haviam recebido produtos contendo probióticos 03 dias antes da inclusão no estudo;
- Lactentes que estivessem usando medicações ou remédios caseiros (como Luftal[®] para gases ou suco para constipação), preparados fitoterápicos, probióticos ou líquidos de reidratação/ intravenosos que pudessem afetar a tolerância GI não foram incluídos, a menos que os pais e o médico concordassem com a possibilidade de descontinuar o uso destes agentes antes da inclusão;

Critérios de Exclusão Adicionais para a Fase de Balanço Metabólico do Estudo

- Lactente do sexo masculino que tivesse sido tratado com antibióticos 03 dias imediatamente antes de qualquer uma das duas avaliações de balanço metabólico de 04 dias;
- Lactente do sexo masculino que tivesse recebido suplementos vitamínicos ou minerais ou produtos contendo probióticos 03 dias imediatamente antes de qualquer uma das duas avaliações de balanço metabólico de 04 dias.

5.5. Produtos avaliados no estudo

A fórmula láctea infantil controle deste estudo foi um leite em pó comercialmente disponível no Brasil contendo oleína de palma (POL) como fonte predominante de gordura (Nan1 Pró[®] da Nestlé). Esta fórmula continha uma mistura de gordura que compreendia 44 % POL, 21.7% óleo de palma, 18.5 % de canola, e outros óleos em menor teor. A outra fórmula

láctea infantil (Similac Advance[®] da Abbott) também comercialmente disponível no país, e que não continha POL em sua composição, era composta de uma mistura de gorduras que representavam 42% de óleo de girassol com alto teor oléico, 30% de óleo de coco e 28% de óleo de soja. O Nan1 Pró[®] e o Similac Advance[®] continham 279 e 424 mg de cálcio/100g de pó de fórmula infantil (baseado em análise laboratorial feita com as amostras de pó das referidas fórmulas durante o estudo) respectivamente. Ambas as fórmulas do estudo continham DHA & AA e também cumpriam as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil de acordo com regulamentações da Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA) e do Codex Alimentarius. Ambas continham níveis de nutrientes de acordo com as recomendações da Academia Americana de Pediatria, Comitê de Nutrição (1988), nos termos definidos pela Lei de Fórmulas Infantis de 1980, posteriormente alterada (1986). Suplementação ocasional com leite materno foi permitida em casa neste estudo eo consumo foi documentado.

5.6 Variáveis do estudo e de desfecho

A variável primária deste estudo foi a absorção de cálcio calculado a partir da ingestão de cálcio, e excreção e fecal e urinária de cálcio medidos durante os períodos de estudo equilíbrio metabólico. As variáveis secundárias incluíram a retenção de cálcio, a absorção de gordura, média de classificação de consistência das fezes (score MRSC que classificou como 5= aguado, 4= soltas /mole, 3= macia, 2= formado, 1=duro), e número médio de fezes por dia. As variáveis de suporte foram absorção de ácido palmítico e ácido esteárico; ingestão diária do produto estudo (volume médio e número médio de refeições), a ingestão diária de leite humano, percentual das mamadas com cuspe/vômito associados (dentro de uma hora após aleitamento), número de mamadas por dia; consistência das fezes e cor predominante, percentual de consistência das fezes e cor, a ocorrência de borborismos, a ocorrência de gases, peso, comprimento e perímetro cefálico (PC), questionário de satisfação dos pais e taxa de abandono. Outras variáveis exploratórias avaliadas a fim de determinar absorção de cálcio e gordura incluíram produção diária de fezes, teor de umidade percentual das fezes, e tempo de trânsito gastrointestinal.

Todos os eventos adversos e eventos adversos graves, que ocorrem após o consentimento que foi assinado até a saída do estudo foram avaliados como variáveis de segurança.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Política de Saúde. Organização Pan Americana de Saúde. **Guia Alimentar para Crianças menores de 2 anos**. Brasília, 2002.
2. Ministério da Saúde. Saúde da Criança: **Nutrição infantil, aleitamento materno e alimentação complementar**. *Cadernos de Atenção Básica*; Brasília 2009. Disponível em: <http://www.redeblh.fiocruz.br>. Acessado em 25 nov2014.
3. Passos MC et al. **Práticas de alimentação no Município de Ouro Preto, MG, Brasil**. *Revista de Saúde Pública*. 2000, 34: 617-22.
4. Labook M. **Aleitamento materno e a iniciativa hospital amigo da criança: mais importante e com mais evidências do que nunca**. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro. 2007, 83:99-101.
5. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Reflexões sobre o consumo de leite de vaca integral para lactentes**. *Consenso do departamento de Gastroenterologia da SBP*, 2003.
6. Carver JD. **Advances in nutritional modifications of infant formulas**. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77:155505-45.
7. Rocha HF da. **Fórmulas infantis: uma bem vinda revisão de um tema necessário**. *Revista de Pediatria*. Rio de Janeiro. 2008, 9:55-6.
8. Forsyth BW, McCarthy PL, Leventhal JM. **Problems of early infancy, formula change, and mother's beliefs about their infants**. *J Pediatr* 1985; 106:1012-7.
9. Waver LT, Ewing G, Taylor LC. **The bowel habit of milk-fed infants**. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;7: 568-71.

10. Quilan PT, Lockton S, Irwin J, et al. **The relationship between stool hardness and stool composition in breast-and formula-fed infants.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:81-90.
11. Lucas A, Quinlan P, Abrams S et al. **Randomized controlled trial of a synthetic triglyceride milk formula for preterm infants.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F178-84.
12. Lammi-Keefe CJ, Jensen RG: **Lipids in human milk: a review. 2: composition and fat-soluble vitamins.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984, 3:172–198.
13. Tomarelli RM, Meyer BJ, Weaber JR, Bernhart FW: **Effect of positional distribution on the absorption of the fatty acids of human milk and infant formulas.** *J Nutr* 1968, 95:583–59.
14. Jensen C, Buist NRM, Wilson T: **Absorption of individual fatty acids from long chain or medium chain triglycerides in very small infants.** *Am J Clin Nutr* 1986, 43:745–751.
15. Chappell JE, Clandinin MT, Kearney-Volpe C, Reichman B, Swyer PW: **Fatty acid balance studies in premature infants fed human milk or formula: effect of calcium supplementation.** *J Pediatr* 1986, 108:439–447.
16. Christie WW, Nikolova-Damyanova, Laakso P, Herslof B: **Stereospecific analysis of triacyl-sn-glycerols via resolution of diastereomeric diacylglycerol derivatives by high-performance liquid chromatography on silica.** *J Am Chem Soc* 1991, 68:695–701.
17. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucan AL: **The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995, 19:800–806.
18. Nelson SE, Frantz JA, Ziegler AA. **Absorption of fat and calcium by infants fed a milk-based formula containing palm olein.** *J Amer Coll Nutr* 1998, 17:327–332.

19. Lucas A, Quinlan P, Abrams S, Ryan S, Meah S, Lucas PJ: **Randomised controlled trial of a synthetic triglyceride milk formula for preterm infants.** *Arch Dis Child* 1997, 77:F178–F184.
20. Carnielli VP, Luijendijk IHT, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Sauer PJJ: **Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996, 23:553–560.
21. Carnielli VP, Luijendijk IHT, van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Saver PJJ: **Feeding premature newborn infants palmitic acid in amounts and stereoisomeric position similar to that of human milk: effects on fat and mineral balance.** *Am J Clin Nutr* 1995, 61:1037–1042.
22. Nelson SE, Rogers RR, Frantz JA, Ziegler EE: **Palm olein in infant formulas: Absorption of fat and minerals by normal infants.** *Am J Clin Nutr* 1996, 64:291–296.
23. Ostrom KM, Borschel MW, Westcott JE, Richardson KS, Krebs NF: **Lower calcium absorption in infants fed casein hydrolysate-and soy proteinbased infant formulas containing palm olein versus formulas without palm olein.** *J Am Coll Nutr* 2002, 21:564–569.
24. Lloyd B, Halter RJ, Kuchan MJ, Baggs G, Ryan AS, Masor ML: **Formula tolerance in post-breastfed and exclusively formula-fed infants.** *Pediatrics* 1999, 103:1–6.
25. Ney DM, Lai HC, Lasekan JB, Lefevre M: **Interrelationship of plasma triglycerides and HDL size and composition in rats fed different dietary saturated fats.** *J Nutr* 1991, 121: 1311-22.
26. Jeejeebhoy KN, Ahmad S, Kozak C: **Determination of fecal fats containing both medium and long chain triglycerides and fatty acids.** *Clin Biochem* 1970;3:157-163.

27. Metcalfe LD, Schmitz AA: **The rapid preparation of fatty acid esters for gas chromatographic analysis.** *Anal Chem* 1961: 33:363-364.
28. Valois S, Costa-Ribeiro H Jr, Mattos A, Ribiero TC, Mendes CM, Lifshitz F: **Controlled. Double-blind, randomized clinical trial to evaluate the impact of fruit juice consumption on the evolution of infants with acute diarrhea.** *Nutr J* 2005, 4:23–30.
29. Fomon SJ: **Procedures for collection of urine and feces and for metabolic balance studies.** *In Nutrition of Normal Infants.* Edited by Fomon SJ. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, Inc; 1993:459–464.

7. RESULTADO

O artigo descrito abaixo compõe o resultado desta tese de doutorado:

7.1 – Artigo Original

- 1º artigo - “Calcium and fat balance, and gastrointestinal tolerance in term infants fed milk-based formulas with and without palm olein and palm kernel oils: a randomized blinded crossover study.”

Artigo n° 1

“Calcium and fat balance, and gastrointestinal tolerance in term infants fed milk-based formulas with and without palm olein and palm kernel oils: a randomized blinded crossover study.”

BMC Pediatrics

Publicado em 24 de dezembro de 2013

(BMC Pediatrics, 13:215)

DOI: 10.1186/1471-2431-13-215

“Calcium and fat balance, and gastrointestinal tolerance in term infants fed milk-based formulas with and without palm olein and palm kernel oils: a randomized blinded crossover study.”

Maria Efigênia de Queiroz Leite,¹ John Lasekan,² Geraldine Baggs,² Tereza Ribeiro,¹ Mariana Pontes¹, Giane Fratias,³ Danile Barreto¹, Carolina Oliveira¹, Ângela Mattos¹, Hugo Costa-Ribeiro.¹

Instituições: ¹ Fima Lifshitz Research Center at Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil. ² Pediatric Nutrition R&D, Abbott Nutrition, Columbus, Ohio, USA. ³ Abbott Nutrition International, Sao Paulo, Brazil.

Abstract

Background: Effects of palm olein (POL) on calcium and fat metabolic balance and gastrointestinal (GI) tolerance have been clinically evaluated but its use in combination with palm kernel oil (PKO), and canola oil has not been similarly assessed in infants.

Methods: Calcium and fat balance and GI tolerance were evaluated in 33 healthy term infants (age = 68-159d) in a randomized, double-blinded, 14d crossover trial at a day care center in Salvador, Brazil; followed by a 4d hospital ward metabolic balance study in 17 of the male subjects. The study compared two commercially available milk-based powdered formulas in Brazil; one containing POL (44% of total fat), PKO (21.7%) and canola oil (18.5%) as predominant fats (PALM), and the other containing none (NoPALM). Occasional human milk (HM) supplementation was allowed at home.

Results: Formula and HM intakes, and growth were not different ($p > 0.05$). Calcium absorption (%) for infants fed NoPALM ($58.8 \pm 16.7\%$; means \pm SD) was higher ($p = 0.023$) than those fed PALM ($42.1 \pm 19.2\%$), but was not significant ($p = 0.104$) when calcium intake was used as a covariate. Calcium intake was higher ($p < 0.001$) in NoPALM versus PALM fed infants. However, calcium retention (%) was higher in infants fed NoPALM compared to PALM with ($p = 0.024$) or without ($p = 0.015$) calcium intake as a covariate. Fat absorption (%) for NoPALM was greater than PALM fed infants (NoPALM = 96.9 ± 1.2 > PALM = 95.1 ± 1.5 ; $p = 0.020$ in Study Period I). Mean rank stool consistency was softer in infants fed NoPALM versus PALM ($p < 0.001$; metabolic period). Adverse events, spit-up/vomit, fussiness and gassiness were not different ($p > 0.05$). Formula acceptability was high and comparable for both formula feedings, regardless of HM supplementation.

Conclusions: Term infants fed PALM based formula (containing palm olein, palm kernel and canola oils) demonstrated lower calcium retention and fat absorption, and less softer stool consistency versus infants fed NoPALM based formula. Study suggested formula fat differences may affect GI function in infants.

Clinical trial registration: Clinical Trial.Gov#([WWW.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)): NCT00941564

Keywords: Palm olein, Calcium balance, Fat balance, Gastrointestinal tolerance, Brazilian infants.

BACKGROUND

Palm olein (POL) is included in the fat blend of most infant formulas globally to mimic the relative amount of palmitic acid (PA) in human milk [1]. However, the positional distribution of individual fatty acids on the triacylglyceride molecules (which affects fat absorption) differs between vegetable oils and human milk (HM) fat [1-4]. Fatty acids on the sn2-position are absorbed as the soluble 2-monoacylglycerides, and fatty acids on the sn1- and sn3- positions are absorbed as free fatty acids. In vegetable oils, including those used in infant formulas, the long chain saturated fatty acids are located primarily on the sn1- and sn3- positions [5]. After digestion, the free PA and stearic acid (SA) conjugate with calcium to form insoluble calcium soaps [6] resulting in reduced fat and calcium absorption. In human milk, PA and SA are found primarily on the sn2-positions (or beta-positions) on triacylglycerides, and are well absorbed after digestion as 2-monoacylglycerides.

Currently available clinical studies (all done in the US and Europe) have demonstrated that fat and calcium are significantly less well absorbed from infant formulas containing POL as the predominant fat source (40 – 45% of total fat) compared to similar formulas containing no POL [7-12]. Some of these studies [8,9] also reported hard stools in the infants fed the POL-based formulas due to increase in stool calcium soap formation. Hard stools have also been reported in breast-fed infants weaned to a POLbased formula [13]. These studies evaluated POL in combination with other fats such as soy, coconut, high oleic safflower or sunflower oils, but not with PKO, palm oil, or canola oil. Moreover, none of these studies [7-12] evaluated powdered formulations which are the predominant form of infant formulas used globally. It is well known that GI responses in infants can sometimes differ between liquid and powdered formulas because of differences in ingredients and manufacturing process [14]. Furthermore, none of the formulations assessed in these studies [7-12] contained supplemental Docosahexaenoic acid (DHA) and Arachidonic Acid (ARA). Most standard infant formulas in the US and many countries currently have DHA and ARA.

In view of the above, the goal of this crossover study was to assess the comparative calcium and fat metabolic balance and gastrointestinal (GI) tolerance (including stool consistency) in healthy normal term infants fed two commercially available milk-based

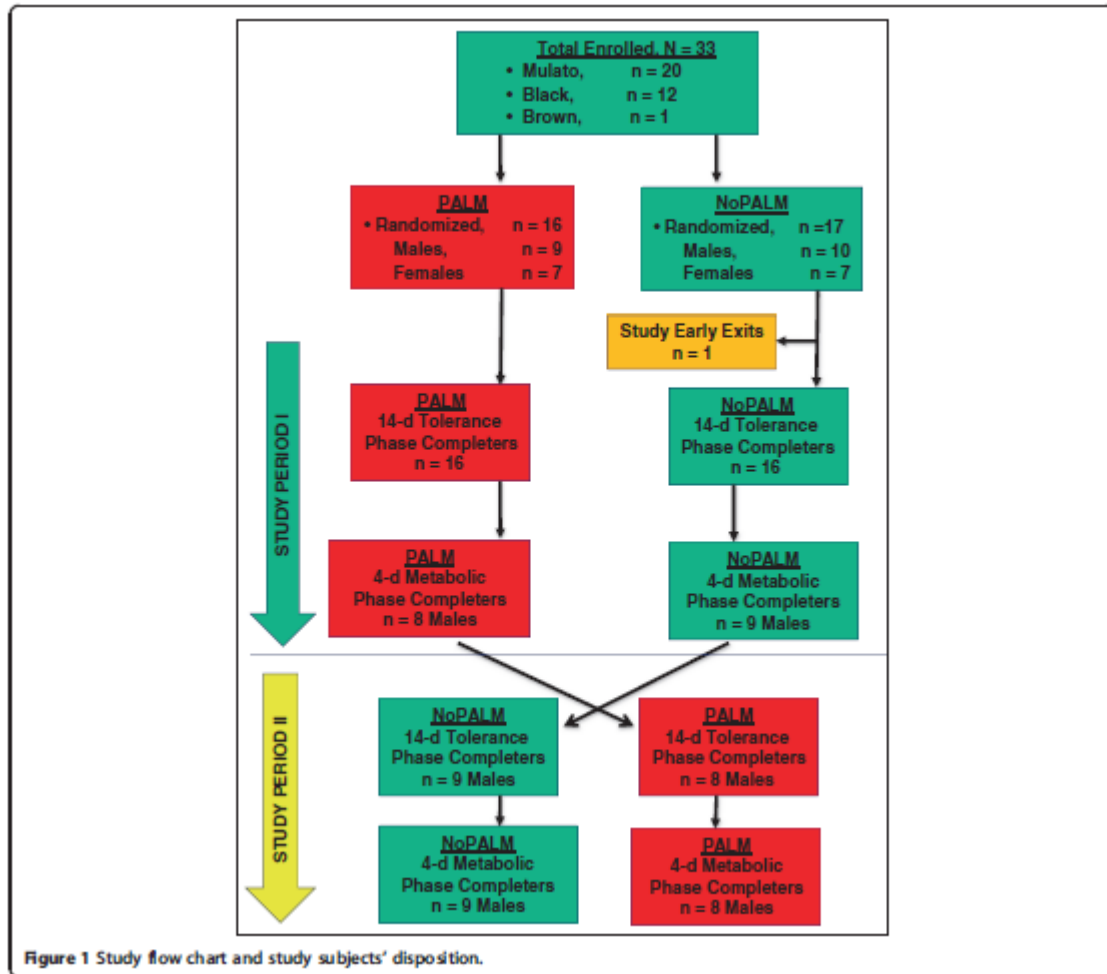
powdered formulas in Brazil; one containing POL, PKO and canola oils as the major fats versus the other formula, which contains none. Both formulas contain DHA and ARA.

METHODS

Study design, subjects and ethics

This was a controlled, randomized, two treatments, doubleblinded, crossover balance and tolerance study. The trial was conducted in two study periods, periods I and II. Each period had a 14 day tolerance phase and a 4 day metabolic balance phase (Figure 1). The study was approved by the Institutional Research Board at the Federal University of Bahia, Salvador, Brazil and was conducted in accordance with ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki. The study was also registered with the clinicaltrial.gov (#NCT00941564).

Infant subjects were enrolled and randomized into the study in a day care center in Salvador, Bahia, Brazil. Subjects were full term, healthy male and female infants between 84 and 156 ± 3 days of age at enrollment. They were enrolled into the tolerance phase of the study upon written informed consent from their parents.



Study feedings

The two study formulas evaluated in this study were commercially available powdered milk-based infant formula in Brazil. One formula contained palm olein (POL), palm kernel (PKO) and canola oils as the predominant fats (PALM; Nestle NAN PRO 1™). The other formula contained no POL, PKO or canola, but had high oleic sunflower (HOS), coconut and soy oils as major fats (NoPALM; Similac Advance™). The NoPALM formula contained higher levels of calcium and phosphorus (Table 1). The two study formulas contained DHA and ARA and comparable levels of vitamin D; and met the levels of nutrients recommended by the Brazil Ministry of Health (ANVISA), Codex Alimentarius [15] and Life Sciences Research Office Expert Panel [16]. Study investigators, subjects and their parents were blinded to the identity of the study formulas. Dedicated study nutritionists handled study

formula preparations and coding. The nutritionists were not involved with the care and feeding of infants, data collection and data handling.

Table 1. Approximate Composition of Study Formula Products (per 100g)			
Nutrient *	POF	NoP	Brazil Human Milk Reference ^a
Energy, kcal	519	513	
Protein, g	9.5	11	
Carbohydrate, g	57.9	55	
Fat, g	27.7	28	
Palm olein Oil (%)	44		
High Oleic Sunflower oil (%)		41.4	
Palm Kernel Oil (%)	21.7		
Coconut Oil (%)		29.6	
Soy Oil (%)		27.6	
Canola Oil	18.5		
Corn Oil	10.9		
Milk Fat	2.8		
Others	2.1 ^b	1.4 ^c	
Fatty Acids (g/100g Fat) ^d			
16:0	21.95	7.37	17.3 ± 2.2
16:1n-7	0.21	0.09	1.99 ± 0.74
18:0	3.34	3.06	5.3 ± 1.26
18:1n9	40.22	43.22	25.0 ± 3.46
18:2n-6	16.41	19.0	20.3 ± 6.48
18:3n-3	2.02	1.57	1.43 ± 0.66
20:4n-6	0.23	0.42	0.53 ± 0.14
20:5n-3	0.05	0.00	Trace
22:6n-3	0.23	0.16	0.14 ± 0.05
Minerals			
Calcium, mg	279 ^e	424 ^e	
Phosphorus, mg	160	216	
Magnesium, mg	36	31.0	
Vitamins			
D, µg	7.8	8.6	

* Values are Manufacturer's Label Claims, except where stated. ^a Siloa MHL et al [32].
^b Docosahexaenoic acid (DHA), Arachidonic acid (ARA) and Soy lecithin. ^c DHA, and ARA.
^d Analytical values for Fatty Acids. ^e Investigator's analytical values for Calcium.

Evaluation procedures

Infants were enrolled into the study and randomized into one of two feeding groups. The subjects were fed the assigned study formulas exclusively at the day care center during the day on weekdays in the 14-day tolerance phases of periods I and II. However, parents were responsible for feeding the study formulas at home during weekday evenings and nights, and weekends and public holidays. Pre-measured study formula powder and clean potable water were provided to parents with training and clear instructions on formula reconstitution, storage and feeding. Parents agreed to feed the assigned study formula as the primary source of nutrition. However, occasional HM supplementation at home was allowed when parents agreed to weigh the baby and record baby weights before and after breast milk feedings. Parents undertaking the HM supplementation were supplied with weight scales, and were trained to use them.

Daily records of formula intake (volume and frequency), incidence of spit-up and vomiting associated with feedings, occurrence of fussiness, occurrence of gas, and infant's stool characteristics (frequency, consistency and color) were kept by study personnel at the day care center and by parents at home. Weights of subjects were measured daily at the daycare center and at the hospital by study staffs; however, length and head circumference (HC) were only measured at enrollment/study day 1 and at study day 14 using published standard methods [18,19].

Male subjects who completed the 14-day tolerance phase went through the additional 4-day metabolic phase assessment in both study periods. Female subjects did not undergo the metabolic assessment so as to avoid contamination of stools with urine samples during collection. The male subjects were admitted into the Metabolic Ward at the Fima Lifshitz Metabolic Unit, The Hospital Professor Edgar Santos, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil, for 4 days. They continued to feed the assigned study formula exclusively throughout the metabolic assessment phase. No breast milk supplementation was allowed during the metabolic assessment. However, mothers of subjects who elected HM supplementation during study tolerance phase continued breast-milk pumping in order to maintain HM stimulation needed to resume HM feeding after study completion. Metabolic assessment was conducted with a 72 hours metabolic sample collection and brilliant blue marker technic using published methods [12,20,21]. Infants were kept on metabolic beds for 3

nights and 4 days. The beds were specially designed to accurately collect separate urine and stool samples throughout the metabolic assessment [19]. Intake, stool and GI tolerance records were collected during the metabolic period. Collected stool and urine samples were stored at -80°C in the laboratory until analyzed. Stool samples were analyzed for fat using the Folch method [22], and study formula samples were analyzed by the method of Bligh and Dyer [23]. Stool and study formula samples were also separately analyzed for calcium using Varian Model 55B atomic absorption spectrophotometer (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA), after acid digestion. Urine samples were analyzed directly using the atomic absorption spectrophotometer without acid treatment. All analyses were done in duplicate.

Data and statistical analyses

The primary study variable was calcium absorption calculated from calcium intake, and fecal and urinary calcium. The secondary variables included calcium retention, fat absorption, mean rank stool consistency (MRSC scored as 5 = watery, 4 = loose/mushy, 3 = soft, 2 = formed, 1 = hard), and average number of stools per day. The supportive variables included daily study product intake (average volume and average number of feedings), daily human milk intake, percent of feedings with spit up/ vomit associated with (within one hour) feeding per day; predominant stool consistency and color, percentages of stool consistency and color, occurrence of fussiness, occurrence of gas, and weight, length and HC; parental responses to the formula satisfaction questionnaire; and study drop-out rate. Safety data included adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs).

Mixed models for carryover data were used to analyze metabolic balance outcomes. Tests for carryover effects were two-sided, 0.10 level tests while tests for feeding and period effects were two-sided, 0.05 level tests. When carryover effects were significant, only Period I data results are valid. During the tolerance phase of the trial, continuous data were analyzed using analysis of variance and categorical data were analyzed using chi-square or Fisher's exact test. The arcsine of the square root transformation was used for variables expressed as a percentage. Statistical analysis was performed using the SAS® software version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC). A sample size of 12 subjects (6 per sequence A to B and B to A) has 80% power to detect a difference of at least 15% in calcium absorption, assuming a standard deviation of 7.9%. Approximately 8 subjects per sequence were enrolled to account for 25%

attrition. In the tolerance phase, a sample size of 20 subjects per group has 80% power to detect a difference of at least 0.55 in mean rank stool consistency.

RESULTS

Disposition, demographic, baseline characteristics and anthropometry of subjects

A total of 33 subjects were enrolled and randomized (PALM= 16; NoPALM= 17) into the study and contributed to the tolerance phase data (Figure 1). One subject on NoPALM feeding had a SAE hospitalization with pneumonia and exited the study prematurely. Thirty two subjects completed the tolerance phase with 23 subjects (PALM= 11; NoPALM= 12) consuming the assigned study formula as the predominant source of nutrition. Of these 23 subjects, 17 male subjects fed assigned study formulas exclusively (no HM feeding) at the Hospital Ward for 4 days. They provided both tolerance and metabolic data during the crossover metabolic phase of the study (PALM =17; NoPALM= 17).

There were no significant differences ($p > 0.05$) between the two feeding groups in study entry information, study completion rate, adverse events (AEs & SAEs), and other demographic data (Table 2). The age of study subjects ranged from 68 to 159 days and was not significantly different ($p > 0.05$). Male subjects were 56.3% of the PALM fed group compared with 58.8% of the NoPALM fed group but gender was not different. Birth weight, length, head circumference and gestational age were not different between the two feeding groups ($p > 0.05$).

There were no differences ($P > 0.05$) in weight, length and HC and their interval gains between the two formula feedings during the study. Weights for male subjects in the PALM and NoPALM fed groups at study day 1 were 7008 ± 777 g (means \pm SD) and 6934 ± 951 g; and those for female subjects were 6791 ± 1480 g and 6550 ± 1623 g, respectively. The 14 day weight gains for Male subjects in the PALM and NoPALM fed groups were 295 ± 33 g and 374 ± 51 g; and for female subjects were 203 ± 46 g and 282 ± 70 g, respectively.

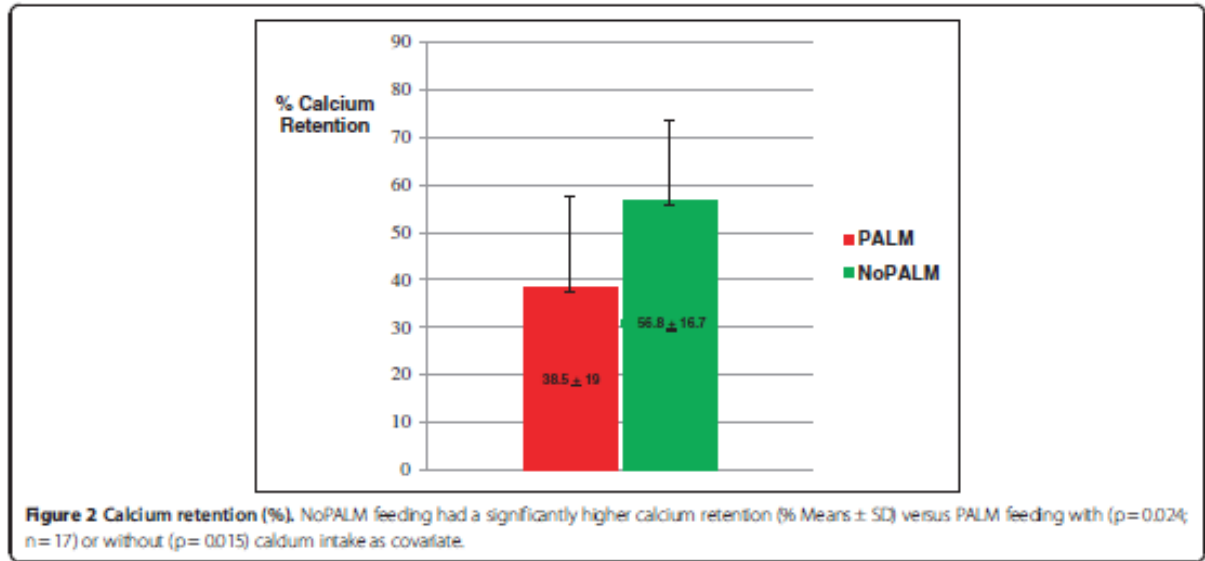
VARIABLES	PALM	NoPALM	P-Values
Gestational Age (weeks)	39.8 ± 1.2 (16)	39.5 ± 1.1 (17)	0.481
Mode of Birth, Vaginal/Cesarean, (n/%)	12/4 (75/25)	11/6 (65/35)	0.708
Birth Weight (g)	3333 ± 490 (16)	3321 ± 330 (17)	0.932
Birth Length (cm)	49.1 ± 3.7 (15)	49.1 ± 1.9 (17)	0.965
Birth Head Circumference (cm)	33.7 ± 1.8 (15)	34.2 ± 1.3 (15)	0.425
Age at Study Entrance (days)	117 ± 26 (16)	108 ± 27 (17)	0.346

* Values are means ± SD (n).

Metabolic balance assessment

Calcium intake, absorption and retention

There were no significant carryover effects in the calcium metabolic data (Table 3). The intake of calcium was significantly greater with the NoPALM feeding compared to the PALM feeding ($p < 0.001$); however, there were no differences in stool calcium and urinary calcium. The percent calcium absorption, which was the primary study variable was significantly higher in the NoPALM versus PALM feeding group ($p = 0.023$), but the significance disappeared ($p = 0.104$) when calcium intake was used as a covariate in the analyses. However, percent calcium retention was higher in the NoPALM versus PALM feeding groups ($p = 0.015$), and remained higher ($p = 0.024$) even when calcium intake was used as a covariate in the analyses (Figure 2).



Fat intake and absorption

There were no significant differences in fat intake between the formula feeding groups ($p > 0.05$) (Tables 3). There was a significant carryover effect ($p = 0.071$) noted in the stool fat content; consequently, only study period I results were regarded as valid. At study period I, the stool fat content was significantly lower with the NoPALM feeding compared with the PALM feeding ($p = 0.027$). Similarly, there was a significant carryover effect ($p = 0.059$) noted with the percent fat absorption; thus, the results of the study period I were the only valid results. The NoPALM feeding group had a statistically ($p = 0.020$) higher % fat absorption (~97%) versus the PALM feeding group (~95%).

Table 3. Intake and Absorption of Calcium and Fat *		
Variables	Metabolic crossover phase	
	PALM (n=17)	NoPALM (n=17)
CALCIUM		
Calcium Intake, mg/kg/day	48.3 ± 8.9	72.7 ± 11.8 ^a
Stool Calcium, mg/kg/day	27.9 ± 10.1	30.3 ± 14.7
Calcium Absorbed, mg/kg/day	20.4 ± 9.6	42.4 ± 14.6 ^b
Calcium Absorption, %	42.1 ± 19.2	58.8 ± 16.7 ^c
Urinary Calcium, mg/kg/day	1.69 ± 0.85	1.43 ± 0.77
Calcium Retention, mg/kg/day	18.7 ± 9.4	41.0 ± 14.5 ^a
FAT		
Fat Intake, g/kg/day	4.7 ± 0.9	4.5 ± 0.7
Stool Fat, g/kg/day	0.22 ± 0.08	0.14 ± 0.06 ^d
Fat Absorbed, g/kg/day	4.52 ± 0.85	4.33 ± 0.73
Fat Absorption, %	95.1 ± 1.5	96.9 ± 1.2 ^e
* Values are means ± SD. ^a = p < 0.001; ^b = p = 0.009; ^c = p = 0.023, but using calcium intake as covariate yielded p = 0.104; ^d = Significant carryover effect (p = 0.071), therefore, valid period I significance difference (p = 0.027). ^e = Significant carryover effect (p = 0.059), therefore, valid period I significant difference (p = 0.020).		

Formula gastrointestinal tolerance and acceptability

There were no significant differences ($p > 0.05$) in study formula intake or HM intake between the two feeding groups (Table 4). There was no HM intake during the study metabolic phase; whereas, the majority of subjects had HM supplementations during the study metabolic phase. The average numbers of feeding per day were significantly higher with the NoPALM feeding compared with the PALM feeding during the tolerance phase, but were not different during the metabolic phase. The occurrences of spit-up/vomit, fussiness and gassiness were not different between the two study formula feedings throughout the study. MRSC, the major GI study variable was softer with the NoPALM feeding compared with the PALM feeding ($p < 0.001$) during the metabolic phase; however, stools were less frequent with the NoPALM feeding ($p < 0.036$). The percentage of loose/ mushy stools was significantly higher ($p = 0.002$) during the tolerance phase and the percentage of formed stools was significantly lower ($p < 0.001$) during the metabolic phase with the NoPALM

feeding compared with the PALM feeding group, respectively. MRSC was positively correlated with percent loose/mushy stools ($r = 0.80$; $p < 0.001$), percent watery stools ($r = 0.39$; $p = 0.024$) and percent stool moisture content ($r = 0.35$; $p = 0.043$). The predominant color of the stools was yellow and was not different between the two formula feedings. Formula satisfaction questionnaire responses by parents of subjects in the study revealed that both study formulas were similarly well tolerated.

TABLE 4 - Formula intake, human milk intake, gastrointestinal tolerance, and stool characteristics *

Variables	Metabolic Periods		Tolerance Period	
	PALM (n = 17) **	NoPALM (n = 17)	PALM (n = 16)	NoPALM (n = 17)
Average Study Formula Intake, mL/kg/d	113 ± 20	114 ± 19	99 ± 31	103 ± 33
Average Human Milk Intake, g/kg/d	0 ± 0	0 ± 0	94 ± 36 (n = 15)	81 ± 29 (n = 12)
Average Numbers of Feedings, #/d	6.3 ± 0.2	6.2 ± 0.1	4.6 ± 0.6	5.4 ± 0.9 ^d
Spit-up/Vomit, % of feedings	4.0 ± 4.8	3.5 ± 4.7	12.8 ± 25.5	13.9 ± 21.4
Stool Frequency, # stools/d	3.4 ± 0.7	2.9 ± 0.9 ^a	1.7 ± 0.6	1.9 ± 0.7
Mean Rank Stool Consistency Score (MRSC) [‡]	2.4 ± 0.3	3.0 ± 0.5 ^b	3.3 ± 0.5	3.5 ± 0.6
Stool Consistency, % of Stools				
■ Watery	0 ± 0	0.5 ± 2	27.5 ± 19	26.9 ± 19.9
■ Loose/mushy	1.2 ± 3.5	19.2 ± 21.6 ^c	19.1 ± 17.2	38.2 ± 14.2 ^e
■ Soft	39.7 ± 26.5	58.9 ± 30.8	43.7 ± 18.9	32.6 ± 23.8
■ Formed	59.1 ± 25.7	21.4 ± 35.8 ^a	21.6 ± 12.5	20.7 ± 16.3
■ Hard	0 ± 0	0 ± 0	10.8 ± 4.9	0 ± 0
Total Stool Production, g/kg/day	5.2 ± 2.3	4.2 ± 2.7		
Stool Moisture Content, %	82.8 ± 2.6	84.8 ± 6.5		

*Values are means ± SD.

**Sample sizes (n) for each column are in parenthesis except where noted to be different.

‡MRSC score: 5 = watery, 4 = loose/mushy, 3 = soft, 2 = formed, 1 = hard (higher is softer).

a = $p < 0.036$; b = $p = 0.001$; c = Significant carryover effect ($p = 0.077$) Period I only, PALM = $0.9 ± 2.8$ & NoPALM = $8.3 ± 11.7$ (NS at $p = 0.122$); d = $p = 0.005$; e = $p = 0.002$.

DISCUSSION

The results of the current study successfully demonstrated that calcium metabolic balance (absorption or retention) was significantly higher with the NoPALM formula feeding compared to the PALM formula feeding (containing POL, PKO and canola oils). The results are consistent with those obtained in previous studies [7,11] comparing calcium absorption and/or retention from POL predominant milk-based formulas versus non-POL containing formulas. The POL formulas evaluated in those previous studies contained other vegetable oils instead of PKO or canola oils. Consequently, the effects of POL predominant formulas on calcium absorption are consistent, irrespective of other combinations of oil with POL. The calcium absorption value of 58.8% versus 42.1% for the NoPALM (non-POL) versus PALM (POL) formula noted in the current study is consistent with the values of 57.4% versus 37.5% for the non-POL versus POL formula reported by Nelson et al. [7]. Similarly, the relative calcium retention value of 56.8% versus 38.5% for the NoPALM versus PALM formula shown in our current study is directionally consistent with the value of 47.2% versus 32.5% for the non-POL versus POL formula previously reported in a subsequent study by Nelson et al. [11]. The fat balance results are also comparable to those reported in the previous studies [7,11]. Notwithstanding the differences in fat blend compositions (with or without PKO, canola, DHA and ARA oils) and formula types (powder versus liquid) of the formulas evaluated in our current study versus previous studies, the findings regarding the impact of POL predominant formulas on calcium and fat balance are similar.

Historically, the percent calcium bioavailability from infant formulas was assumed to be about 38% versus 58% for human milk [24,25]. Consequently, higher levels of calcium were added to infant formulas, especially soy based formulas and specialized formulas so as to compensate for their lower calcium bioavailability. However, not all infant formulas typically have a lower calcium bioavailability. Standard milk-based formulas containing no POL have been shown [7,11] to have a calcium bioavailability that is closer to that for human milk (HM). The calcium bioavailability from the PALM formula in the current study is close to the average value of 58% reported for HM [24]. Furthermore, the percent fat absorption noted in the present study was greater in the NoPALM group compared to the PALM group. The percent fat absorption (~95 – 97%) from both study formula groups was good and comparable to that reported from HM [26].

The relevance of the higher calcium balance noted with the NoPALM versus PALM feeding in the current study is not diminished by the observed impact of calcium intake on the percent calcium absorption when used as a covariate. First, calcium absorption has been suggested to be enhanced at lower calcium concentration and reduced at higher concentration [27,28]. Nonetheless, calcium absorption will also depend on many other factors as well. It is well accepted that calcium absorption from HM is significantly higher than that from many infant formulas despite the lower level of calcium in HM and the consequential lower intake of calcium from HM [24,25]. Obviously, the lower level of calcium in the PALM in this study did not result in enhanced calcium absorption as in HM. Secondly, the significantly lower percent calcium retention noted with the PALM feeding was maintained after adjusting for calcium intake as a covariate in the analyses of variance. This suggests that the differences in the fat blends of the study formulas have relevant impact on the calcium balance noted in the study. Calcium retention and bone mineral content are better markers or functional outcomes for the impact of dietary calcium on calcium homeostasis compared to calcium absorption [29]. A recently published study [30] demonstrated a significantly ($p = 0.041$) lower bone mineral content at 3 months of age in term infants fed a POL containing partially hydrolyzed whey protein-based formula compared to a similar formula containing no POL. The fat blends of formulas compared in that study were similar to the PALM and NoPALM formulas assessed in our current study except for the inclusion of PKO and canola in the PALM formula of our current study.

There were notable differences in the GI tolerance of the study formulas by the subjects in the current study. MRSC was soft for the NoPALM feeding group, and formed for the PALM feeding group (Table 4). The stool consistency results in this study were similar to those observed in studies assessing the GI tolerance to formulas containing POL and those without POL. Studies have reported an increase in the formation of calcium soap containing hard/firm stools in infants fed formula with POL as the predominant oil compared to infants fed either similar formulas containing no POL or infants fed HM [8,9,12,13].

The original intent of the current study was to allow minimal HM supplementation when the infant subjects were at home and not at the day care center or at the Hospital Metabolic Ward during this study. This was to accommodate nights, weekends and holidays. Despite the provision of study formulas to parents for home feeding, the feeding of human milk was substantial in this study. However, the HM supplementation intake was not different

between the two formula feeding groups (Table 4). Previous metabolic studies on POL predominant formulas (7–12) which were all done in the US or Europe did not report extensive HM supplementation. Nonetheless, it was interesting and reassuring that differences in clinical outcomes were reasonably obtained from feeding different types of formulas, even when HM supplementation was substantial. The results of the current study suggested that infant formula fat blend differences may affect calcium and fat balance and GI stool tolerance in formula fed infants receiving HM supplementations. However, this study did not address the amount of formula feeding or HM supplementation that might possibly eclipse the differences noted in the current study.

CONCLUSIONS

In this study, the NoPALM powdered formula, which was free of POL or PKO or canola, demonstrated significantly higher calcium retention, and a higher fat absorption in healthy term infants, compared to the PALM powdered formula, which contained palm olein (POL) palm kernel (PKO) and canola oils as the predominant fat, regardless of HM supplementation. The NoPALM fed infants also demonstrated a softer stool consistency compared to PALM fed infants; however, both PALM and NoPALM fed infants generally demonstrated comparable normal GI tolerance and acceptability despite the HM supplementation. The results of this study in Brazilian infants are consistent with the results of previous studies on POL predominant formula despite differences in other fats combined with POL, the type of formula (powder versus liquid) and HM supplementation. In conclusion, results of this study suggest that differences in fat blends used in infant formulas may affect calcium and fat metabolic balance, and GI stool tolerance in term infants.

Abbreviations

AN: Abbott Nutrition, Abbott Laboratories; AE: Adverse event; ARA: Arachidonic acid; DHA: Docosahexaenoic acid; EVP: Exploratory evaluable population; GI: Gastrointestinal; HM: Human milk; HC: Head circumference; MRSC: Mean rank stool consistency; NoPALM: Milk-based powdered commercial formula containing no palm olein; PA: Palmitic acid; PKO: Palm kernel oil; PALM: Milk-based powdered commercial formula containing palm olein, palm kernel and canola oils as predominant fats; POL: Palm olein; SAE: Serious adverse effect; SA: Stearic acid.

Competing interests

This study was funded by AN, Abbott Laboratories. Two authors (JL and GB) are employees of AN, Abbott Laboratories. Author (HC) received research funding from AN, and other infant formula companies and speaks at programs sponsored by AN.

Authors' contributions

All authors participated in the development, review and approval of the manuscript. Author HC is the principal study investigator and senior author. Authors HC, TR and JL participated in every aspects of the study. Author GB participated in the design, statistical analyses and development of the manuscript. Authors ML, JM, JD, MP, DB, CS and AM participated in conducting the clinical trial, and collection and analyses of study samples.

Acknowledgements

The authors thank the clinical study center staffs at the Day Care Center and Fima Lifshitz Research Center at Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil. The authors also thank the clinical study groups at Abbott Nutrition, Sao Paulo, Brazil, (especially Tiago Silva, Karla Salomao, Erica Kagiya, Patricia Ruffo and Fabiola Mestrich), and at Columbus, OH (especially Jamie Cash, Jason Schwamman and Bobbie Swearingin). Lastly, the authors would like to recognize and commend efforts of the parents and infants in Brazil who participated in this clinical trial.

Received: 21 June 2013 **Accepted:** 19 December 2013 **Published:** 24 December 2013

REFERÊNCIAS

1. Lammi-Keefe CJ, Jensen RG: **Lipids in human milk: a review. 2: composition and fat-soluble vitamins.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984, 3:172–198.
2. Tomarelli RM, Meyer BJ, Weaber JR, Bernhart FW: **Effect of positional distribution on the absorption of the fatty acids of human milk and infant formulas.** *J Nutr* 1968, 95:583–59.
3. Jensen C, Buist NRM, Wilson T: **Absorption of individual fatty acids from long chain or medium chain triglycerides in very small infants.** *Am J Clin Nutr* 1986, 43:745–751.
4. Chappell JE, Clandinin MT, Kearney-Volpe C, Reichman B, Swyer PW: **Fatty acid balance studies in premature infants fed human milk or formula: effect of calcium supplementation.** *J Pediatr* 1986, 108:439–447.
5. Christie WW, Nikolova-Damyanova, Laakso P, Herslof B: **Stereospecific analysis of triacyl-sn-glycerols via resolution of diastomeric diacylglycerol derivatives by high-performance liquid chromatography on silica.** *J Am Chem Soc* 1991, 68:695–701.
6. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucan AL: **The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995, 19:800–806.
7. Nelson SE, Frantz JA, Ziegler AA: **Absorption of fat and calcium by infants fed a milk-based formula containing palm olein.** *J Amer Coll Nutr* 1998, 17:327–332.
8. Lucas A, Quinlan P, Abrams S, Ryan S, Meah S, Lucas PJ: **Randomised controlled trial of a synthetic triglyceride milk formula for preterm infants.** *Arch Dis Child* 1997, 77:F178–F184.

9. Carnielli VP, Luijendijk IHT, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Sauer PJJ: **Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996, 23:553–560.
10. Carnielli VP, Luijendijk IHT, van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Saver PJJ: **Feeding premature newborn infants palmitic acid in amounts and stereoisomeric position similar to that of human milk: effects on fat and mineral balance.** *Am J Clin Nutr* 1995, 61:1037–1042.
11. Nelson SE, Rogers RR, Frantz JA, Ziegler EE: **Palm olein in infant formulas: Absorption of fat and minerals by normal infants.** *Am J Clin Nutr* 1996, 64:291–296.
12. Ostrom KM, Borschel MW, Westcott JE, Richardson KS, Krebs NF: **Lower calcium absorption in infants fed casein hydrolysate-and soy proteinbased infant formulas containing palm olein versus formulas without palm olein.** *J Am Coll Nutr* 2002, 21:564–569.
13. Lloyd B, Halter RJ, Kuchan MJ, Baggs G, Ryan AS, Masor ML: **Formula tolerance in post-breastfed and exclusively formula-fed infants.** *Pediatrics* 1999, 103:1–6.
14. Surmeli-Onay O, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M: **Feeding intolerance in preterm infants fed with powdered or liquid formula:a randomized controlled, double-blind pilot study.** *Eur J Pediatr* 2013. <http://search.proquest.com/professional/docview/1267180539?>
15. Codex Alimentarius Commission: Standards for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants. CODEX STAN 72–108. Leite et al. *BMC Pediatrics* 2013,13: 215 Page 8 of 9 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/215> (Formerly CAC/RS 72–1972; Adopted as a world-wide Standard in 1981. Amended 1983, 1985, and 1987 Revision 2007). [Available at: http://www.codexalimentarius.net/download/standards/288/CXS_072e.pdf]

16. Expert Committee, Life Sciences Research Office: **Assessment of nutrients requirements for infant formulas.** *J Nutr* 1998, 128:2059S–2094S.
17. Silva MHL, Silva MTC, Brandao SCC, Gomes JC, Peternelli LA, Franceschini SCC: **Fatty acid composition of mature breast milk in Brazilian women.** *Food Chem* 2005, 93:297–303.
18. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF: **Stature, recumbent length and weight.** *In Anthropometric Standardization Reference Manual.* Edited by Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988:3–8.
19. Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin AD, Mitchell CD, Mueller WH, Roche AF, Seefeldt VD: **Circumference.** *In Anthropometric Standardization Reference Manual.* Edited by Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988:39–54.
20. Valois S, Costa-Ribeiro H Jr, Mattos A, Ribiero TC, Mendes CM, Lifshitz F: **Controlled. Double-blind, randomized clinical trial to evaluate the impact of fruit juice consumption on the evolution of infants with acute diarrhea.** *Nutr J* 2005, 4:23–30.
21. Fomon SJ: **Procedures for collection of urine and feces and for metabolic balance studies.** *In Nutrition of Normal Infants.* Edited by Fomon SJ. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, Inc; 1993:459–464.
22. Folch J, Less M, Sloane GH: **A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues.** *J Biol and Chem* 1957, 226:497–509.
23. Bligh EG, Dyer EJ: **A rapid method of total lipid extraction and purification.** *Canadian J Biochem and Physiology* 1959, 37:911–917.
24. Fomon SJ, Nelson SE: **Calcium, phosphorus, magnesium, and sulfur.** *In Nutrition of Normal Infants.* Edited by Fomon SJ. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, Inc; 1993:192–218.

25. Hicks PD, Hawthorne KH, Berseth CL, Marunycz JD, Heubi J, Abrams SA: **Total calcium absorption is similar from infant formulas with and without prebiotics and exceeds that in human milk-fed infants.** *BMC Pediatr* 2012, 12:118.
26. Fomon SJ, Ziegler EE, Thomas LN, Jensen RL, Filer LJ Jr: **Excretion of fat by normal full-term infants fed various milks and formulas.** *J Amer Clin Nutr* 1970, 23:1299–1313.
27. DeVizia B, Fomon SJ, Nelson SE, Edwards BB, Ziegler EE: **Effect of dietary calcium on metabolic balance of normal infants.** *Pediatr Res* 1985, 19:800–806.
28. Matkovic V, Heaney RP: **Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior.** *Am J Clin Nutr* 1992, 55:992–996.
29. Gueguen L, Pointillart A: **The bioavailability of dietary calcium.** *J Amer Coll Nutr* 2000, 19:119S–136S.
30. Borschel MW, Groh-Wargo S, Brabec BA, Ziegler EE, Litov RE, Abrams SA, Oliver JS: **Tolerance, bone mineral content, and serum vitamin D concentration of term infants fed partially hydrolyzed whey-based infant formula.** *Open Nutr J* 2012, 6:71–79.

doi:10.1186/1471-2431-13-215

Cite this article as: Leite *et al.*: Calcium and fat metabolic balance, and gastrointestinal tolerance in term infants fed milk-based formulas with and without palm olein and palm kernel oils: a randomized blinded crossover study. *BMC Pediatrics* 2013 13:215.

8. CONCLUSÕES

8.1 - PRINCIPAIS RESULTADOS:

8.1.1 - Artigo Original:

- Maior absorção e retenção de cálcio foram observadas em lactentes que receberam fórmula infantil sem adição de POL como fonte de gordura, sugerindo que a presença deste tipo de lipídeo utilizado em fórmulas infantis pode levar a uma menor retenção de cálcio com possíveis repercussões futuras no metabolismo ósseo destes indivíduos;
- Apesar de não ter sido possível observar nas duas fases do estudo, observou-se também maior absorção de gordura na primeira fase, quando utilizada fórmula infantil sem POL em sua composição, o que pode favorecer maior absorção de energia e melhorar o desenvolvimento antropométrico, favorecer a maior absorção de vitaminas lipossolúveis, além de otimizar processos metabólicos dependentes de gorduras em uma fase da vida de intenso metabolismo (formação de células, hormônios entre outros);
- Do ponto de vista de tolerância gastrointestinal observaram-se diferenças clinicamente importantes no padrão das evacuações e da consistência das fezes, entre os lactentes que fizeram uso das fórmulas infantis com diferentes perfis de gorduras, embora tais diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Contudo, as diferenças quanto à presença ou ocorrência de alterações de transtornos gastrointestinais leves, como gases, cólicas ou borborigmos, foram pequenas e estatisticamente não significantes entre os grupos avaliados;
- Necessidade de novos estudos que contemplem em sua metodologia um intervalo de tempo maior no período de crossover a fim de evitar um possível efeito carryover, permitindo a análise comparativa dos grupos nas distintas fases de consumo das fórmulas infantis.

8.2- IMPACTO DA TESE:

8.2.1 - Impacto Científico e perspectivas futuras:

Como demonstrado anteriormente em outros estudos, este trabalho aponta para efeitos negativos na absorção e retenção de cálcio e gordura quando se utilizam fórmulas lácteas com oleína de palma e óleo de palma em sua composição. Conhecendo o importante papel do cálcio nos processos metabólicos e marcadamente no metabolismo mineral ósseo, torna-se evidente a necessidade de novos ensaios clínicos visando avaliar possíveis impactos, a médio e longo prazo, à saúde de lactentes alimentados com as referidas fórmulas infantis, principalmente no que tange a saúde óssea.

Os resultados apontam ainda para a necessidade de maiores estudos sobre a influência das diferentes composições de gorduras das fórmulas lácteas destinadas às crianças menores de 01 ano de vida, a fim de estabelecer as melhores composições de macro e micronutrientes que favoreçam a adequada performance nutricional do indivíduo em fases precoces da vida e que poderão ter repercussões ao longo da vida.

Outro aspecto relevante é o conhecimento mais detalhado do perfil dos ácidos graxos perdidos nas fezes. É importante demonstrar se a perda observada é universal ou de algum grupo específico de ácidos graxos.

Interessante também seria avaliarmos se, pelas alterações absorptivas esperadas, existe modificação no trânsito intestinal associado à maior saponificação intra-luminal da gordura não absorvida. Uma vez que, mesmo não tendo sido estatisticamente significativa, houve diferenças no padrão da consistência das fezes.

Reconhecendo que o tamanho amostral foi estabelecido para demonstrar diferenças estatisticamente significantes nas variáveis primárias, se faz necessário, em um estudo futuro redimensionar o tamanho amostral para que possamos demonstrar, estatisticamente o impacto no padrão de evacuações.

8.2.2 - Impacto Econômico:

Os constantes avanços na Indústria de Alimentação Infantil com novas formulações lácteas visando adequação alimentar e nutricional para lactentes, na eventualidade da ausência do leite humano, no que tange a alcançar produtos cada vez mais nutricionalmente completos têm levado a uma enorme variabilidade na composição e misturas de ingredientes nestas formulações que possam trazer maiores benefícios à saúde, crescimento e desenvolvimento infantil.

As evidências desse estudo ressaltam a importância de identificarmos produtos alimentares destinados a lactentes, que sejam seguros do ponto de vista de composição e que permitam um melhor desempenho, em longo prazo, na saúde dos seus consumidores, melhorando a qualidade de vida e o impacto financeiro ao sistema de saúde com a prevenção de doenças crônicas degenerativas associadas a problemas nutricionais na infância.

Dessa forma esse trabalho aponta para a necessidade do desenvolvimento de novos conhecimentos na área de alimentação infantil, que aprimorem o uso e manipulação de combinações seguras de ingredientes na formulação de alimentos à base de leite em pó que agreguem alto valor nutritivo e adequado desempenho nutricional.

8.3- CONCLUSÃO FINAL:

Demonstrou-se neste estudo que fórmulas lácteas em pó sem oleína de palma em sua composição levaram a uma retenção significativamente maior de cálcio e a uma maior absorção de gordura em lactentes a termo saudáveis, quando comparados com fórmulas lácteas em pó contendo oleína de palma, óleo de sementes de palma e óleo de canola como fonte predominante de gorduras. Ao mesmo tempo a fórmula livre de oleína de palma proporcionou também fezes de consistência mais pastosa quando comparado com a fórmula com mix de óleos vegetais com predominância de oleína de palma.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

9.1- Contribuições da tese:

- Mais conhecimentos acerca do impacto das diferentes combinações de gorduras sobre a função intestinal de lactentes alimentados com fórmulas infantis;
- Fomento de novos trabalhos que busquem avaliar os possíveis efeitos em médio e longo prazo sobre o metabolismo mineral ósseo, através de estudos de caráter longitudinal com os sujeitos submetidos em fases precoces da vida, a uma alimentação com fórmulas lácteas com composição de gorduras que mostram interferência na absorção e retenção de nutrientes ligados à saúde óssea, acompanhando os desfechos dessa exposição;

9.2- Limitações do estudo:

Embora cientificamente aceitável, em estudos de *cross-over*, que na eventualidade de divergência de achados da primeira fase com a segunda fase, os dados da segunda fase não são levados em consideração.

Apesar de termos observado um período de intervalo de quatorze dias de *wash-out*, mesmo que teoricamente improvável, não podemos descartar um possível efeito *carry-over*, do impacto da primeira dieta no padrão absorptivo da segunda fase, quando as crianças alternaram as dietas.

10. ANEXOS

10.1 ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ ESCLARECIDO

TÍTULO: Comparação da Absorção de Cálcio e Tolerância
Gastrintestinal em Bebês Saudáveis Alimentados com
Fórmulas Lácteas com Diferentes Misturas de Gordura

PATROCINADOR: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735, Brooklin
São Paulo – SP, Brasil
CEP 04566-905

Nº. DO PROTOCOLO: AK76

INVESTIGADOR: Hugo da Costa Ribeiro Jr.

TELEFONE: 71-33312027

INTRODUÇÃO

Convidamos você e seu filho(a) para participarem deste estudo de pesquisa. Antes de concordar em participar deste estudo de pesquisa, é importante que você leia e entenda a explicação dos procedimentos propostos a seguir. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Ela também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis a você e seu direito de descontinuar o estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou certezas podem ser feitas com relação aos resultados do estudo.

Se você não for completamente honesto com seu médico do estudo a respeito de seu histórico de saúde, você poderá sofrer danos ao participar do estudo.

Este estudo está sendo conduzido pela Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. O médico do estudo está sendo pago pela Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. para conduzir este estudo. Você poderá fazer qualquer pergunta a qualquer momento para se assegurar de que sua decisão em participar do estudo não seja de forma alguma influenciada para que seu filho(a) participe neste estudo de pesquisa. Você receberá uma cópia deste termo de consentimento.

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo deste estudo de pesquisa é descobrir como bebês saudáveis lidam com o cálcio e a gordura de duas fórmulas lácteas em pó disponíveis comercialmente no Brasil e também descobrir como esses bebês toleram as fórmulas. Além disso, será perguntado aos pais sobre sua satisfação com as fórmulas.

Perguntamos se você gostaria que seu bebê participasse deste estudo de pesquisa porque seu bebê:

é um bebê saudável
nascido a termo
tem entre 84 e 156 dias de idade
alimentado principalmente por fórmula

Caso concorde em deixar que seu bebê participe deste estudo, você não deverá fornecer ao seu bebê nenhum dos itens da lista abaixo enquanto ele estiver no estudo, a menos que o médico lhe dê outras instruções:

fórmulas que não sejam as do estudo
medicações para gases (incluindo Luftal®)
remédios caseiros para constipação (incluindo suco)
preparações com ervas (incluindo chá de camomila)
probióticos (incluindo Floratil®, Lactipan®, Florax®, etc)
reidratação/líquidos IV (na veia)
alimentos sólidos, sucos e outras fontes de nutrição
suplementos vitamínicos ou minerais

NÚMERO DE PARTICIPANTES/ DURAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO

Aproximadamente 40 crianças de creches em Salvador, Bahia, Brasil, participarão deste estudo.

A participação de seu bebê neste estudo durará aproximadamente 14 dias, caso ele/ela participe apenas da primeira fase de tolerância do estudo. Fases adicionais do estudo incluem uma fase metabólica de 4 dias, uma segunda fase de tolerância de 14 dias e uma segunda fase metabólica de 4 dias. Caso seu bebê seja elegível para todas as fases do estudo e você decida permitir que seu bebê participe de todas as fases, a participação do seu bebê durará aproximadamente 40 dias. Em aproximadamente 7 a 10 dias após o último dia do estudo de seu bebê, a equipe do estudo contatará você por telefone para obter informações de acompanhamento.

PRODUTOS EM ESTUDO

Os produtos em estudo são duas fórmulas lácteas em pó para bebês disponíveis comercialmente. As duas fórmulas oferecem nutrição completa e devem ser utilizadas como a principal fonte de nutrição durante a participação de seu bebê no estudo. Suplementação ocasional com amamentação em casa (fora da creche) durante as fases de tolerância do estudo é permitida se você concordar em pesar e registrar o peso de seu bebê antes e depois da amamentação. Se seu bebê participa de todas as

fases do estudo, ele/ela poderá consumir apenas as fórmulas em estudo durante as fases metabólicas do estudo. Não será permitida suplementação com leite materno durante as fases metabólicas.

Uma das fórmulas em estudo contém oleína de palma (gordura extraída do óleo de palma) como a principal fonte de gordura. A outra fórmula em estudo não contém oleína de palma. A oleína de palma é incluída em muitas fórmulas infantis para imitar a quantidade de gordura no leite humano. Outras fórmulas infantis contêm todas as combinações de gorduras vegetais sem a oleína de palma. O tipo de gordura presente nas fórmulas infantis pode afetar a boa absorção de gorduras e cálcio pelos bebês e a forma como eles toleram as fórmulas. O teor nutricional de cada uma dessas fórmulas atende a *Nutritional Labeling and Education Guidelines* [Diretrizes para Educação e Rotulagem Nutricional] (NLEA) conforme estabelecido pela Agência de Controle de Medicamentos e Alimentos norte-americana (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde Brasileiro.

A fórmula em estudo que seu bebê receberá, será designada aleatoriamente (como jogar cara/coroa). Seu bebê terá chances iguais de receber uma das fórmulas em estudo. Caso seu bebê participe de todas as fases do estudo, ele/ela terá a fórmula em estudo trocada para a outra fórmula após a conclusão da primeira fase metabólica do estudo. Nem você, nem a equipe do estudo saberão qual fórmula seu bebê receberá. Esta informação estará disponível apenas para o médico do estudo, caso seja necessário em uma emergência.

PROCEDIMENTOS

Você e seu bebê terão visitas do estudo diárias na creche, durante os dias de semana na primeira fase de tolerância de quatorze dias do estudo (Dias 1 – 14 do Estudo). Seu Dia 1 do Estudo durará aproximadamente 30 – 60 minutos. Os dias posteriores das visitas do estudo na creche durarão aproximadamente 15 – 30 minutos. O Dia 14 do Estudo será o último dia do estudo se seu bebê não estiver participando da fase metabólica do estudo e a duração total da participação de seu bebê será de aproximadamente 14 dias.

Caso seu bebê seja elegível para participar da fase metabólica do estudo, assim que completar a primeira fase de tolerância de quatorze dias, ele será internado na Ala Metabólica da Unidade Metabólica Fima Lifshitz, no Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil, onde ficará por 4 dias para participar da primeira fase metabólica do estudo (Dias 15 – 18 do Estudo). Bebês elegíveis incluem aqueles do sexo masculino que completem com sucesso os primeiros 14 dias do estudo e que não usem qualquer antibiótico, suplementos vitamínicos/minerais ou probióticos nos 3 dias imediatamente anteriores à fase metabólica. Assim que

completar a fase metabólica, seu bebê retornará para casa. Em seguida, seu bebê participará da segunda fase de tolerância de quatorze dias do estudo (Dias B1 – B14 do Estudo) e você e seu bebê terão novamente visitas diárias do estudo na creche durante os dias de semana. Finalmente, se seu bebê ainda for elegível, ele será internado novamente na Ala Metabólica do Hospital Professor Edgar Santos, onde ficará por 4 dias para participar da segunda fase metabólica do estudo (Dias B15 – B18 do Estudo). O Dia B18 do Estudo será o último dia do estudo. Poderá haver intervalos de 2 a 3 dias entre as fases do estudo devido aos finais de semana e feriados. Nesse caso, você será orientado a continuar alimentando o bebê com a fórmula em estudo designada durante esses intervalos. A duração total da participação de seu bebê em todas as quatro fases do estudo será de aproximadamente 38 – 40 dias.

A equipe do estudo poderá ligar para você entre as visitas para ver como está seu bebê, lembrá-lo das visitas do estudo e de continuar com o registro em casa, e para esclarecer as informações que você tenha fornecido anteriormente. Você também receberá uma chamada telefônica de acompanhamento em 7 a 10 dias após o último dia do estudo se seu bebê apresentar um evento médico em andamento no último dia do estudo.

Visita do Dia 1 do Estudo

Esta visita ocorrerá quando seu bebê tiver 84 a 156 dias de idade. Será solicitado que você leia, discuta, assinie e date este termo de consentimento antes que qualquer procedimento do estudo seja realizado. Os seguintes procedimentos e avaliações serão realizados na creche:

Você deverá fornecer informações iniciais sobre o sexo, raça, etnia, idade gestacional, histórico médico, peso no nascimento, comprimento no nascimento, circunferência da cabeça no nascimento, tipo de parto e consumo alimentar antes do estudo.

O peso, comprimento e circunferência da cabeça de seu bebê serão medidos.

Seu bebê será designado aleatoriamente (como jogar cara/coroa) para receber uma das fórmulas em estudo.

Seu bebê começará a consumir a fórmula em estudo designada, conforme preparação na creche pela equipe do estudo.

A equipe do estudo medirá e registrará o número, consistência e cor das fezes e o consumo diários, a incidência de rejeição (cuspe) e vômito associados à alimentação e a ocorrência de irritação e gases de seu bebê.

A equipe do estudo revisará as instruções para misturar, armazenar e administrar a fórmula antes de liberar seu bebê para passar a noite em casa. Você receberá instruções por escrito também.

Você receberá a fórmula em estudo em quantidade suficiente para alimentar seu bebê em casa até a chegada à creche no dia seguinte. Você receberá o pó da fórmula em estudo pré-medida em frascos transparentes com indicação de volume e água limpa e potável engarrafada.

Em casa, você preencherá os registros de consumo e fezes diários. Você registrará o consumo da fórmula, o número, consistência e cor das fezes, a incidência de rejeição (cuspe) e vômito associados à alimentação e a ocorrência de irritação e gases.

Em casa, você alimentará o bebê com a fórmula em estudo como principal fonte de alimentação. Caso amamente ocasionalmente, você pesará seu bebê antes e depois de cada amamentação. Você registrará esses pesos e o número de amamentações em um formulário fornecido pela equipe do estudo para você. Você receberá uma balança e será treinada sobre como usá-la.

Visitas dos Dias 2 a 13 do Estudo

Nos Dias 2 a 13 do Estudo, os seguintes procedimentos e avaliações serão realizados:

Você devolverá os registros do consumo e fezes diários e os registros de quaisquer pesos e suplementação que tenha preenchido em casa desde a última visita do estudo.

A equipe do estudo revisará os registros de consumo e fezes completos com você para garantir que eles estejam corretos, legíveis e completos.

Caso tenha amamentado ocasionalmente seu bebê, a equipe do estudo também revisará seus registros de peso e suplementação preenchidos com você para garantir que eles estejam corretos, legíveis e completos.

Você receberá um novo treinamento, conforme necessário, sobre o preenchimento dos registros de consumo, fezes, peso e suplementação. Você continuará a preencher esses registros até o Dia 14 do Estudo.

Será perguntado a você sobre a experiência de seu bebê em casa desde o último dia na creche, incluindo os seguintes itens:

houve alguma mudança na saúde de seu bebê?

seu bebê consumiu alguma fórmula que não seja a fórmula em estudo?

seu bebê foi amamentado?

seu bebê usou alguma medicação, suplementos vitamínicos/minerais, remédios caseiros, preparações com ervas, probióticos, reidratação/ líquidos IV, alimentos, sucos ou outras fontes de nutrição?

O peso de seu bebê será medido pela equipe do estudo na creche, exceto nos finais de semana e feriados.

Enquanto seu bebê estiver na creche, ele será alimentado somente com a fórmula em estudo designada, conforme preparação pela equipe do estudo.

Enquanto seu bebê estiver na creche, a equipe do estudo medirá e registrará o número, consistência e cor das fezes e o consumo diários, a incidência de rejeição (cuspe) e vômito associados à alimentação e a ocorrência de irritação e gases.

A equipe do estudo revisará as instruções para administração da fórmula antes de liberar seu bebê para passar a noite em casa.

Você receberá a fórmula em estudo em quantidade suficiente para alimentar seu bebê em casa até a chegada à creche no dia seguinte. Você receberá o pó da fórmula

em estudo pré-medida em frascos transparentes com indicação de volume e água limpa e potável engarrafada com instruções claras sobre como misturar, armazenar e administrar a fórmula.

Em casa, você alimentará o bebê com a fórmula em estudo como principal fonte de alimentação. Caso você amamente ocasionalmente, você pesará seu bebê antes e depois de cada amamentação. Você registrará esses pesos e o número de amamentações em um formulário fornecido pela equipe do estudo para você.

Visita do Dia 14 do Estudo

O Dia 14 do Estudo é o último dia do estudo para bebês que não participam das próximas fases do estudo. No Dia 14 do Estudo, os seguintes procedimentos e avaliações serão realizados:

Você devolverá os registros do consumo e fezes diários e os registros de quaisquer pesos e suplementação que tenha preenchido em casa desde a visita anterior do estudo.

A equipe do estudo revisará os registros de consumo e fezes completos com você para garantir que eles estejam corretos, legíveis e completos.

Caso tenha amamentado ocasionalmente seu bebê, a equipe do estudo também revisará seus registros de peso e suplementação completos com você para garantir que eles estejam corretos, legíveis e completos.

Você preencherá o Questionário de Satisfação da Fórmula.

O peso, comprimento e circunferência da cabeça de seu bebê serão medidos pela equipe do estudo.

Será perguntado a você sobre a experiência de seu bebê em casa desde o último dia na creche, incluindo os seguintes:

Houve alguma mudança na saúde de seu bebê?

Seu bebê consumiu alguma fórmula que não seja a fórmula em estudo?

Seu bebê foi amamentado?

Seu bebê usou alguma medicação, suplementos vitamínicos/minerais, remédios caseiros, preparações com ervas, probióticos, reidratação/ líquidos IV, alimentos, sucos ou outras fontes de nutrição?

Se este for o último dia do estudo de seu bebê e ele/ela apresentar algum evento médico em andamento, você receberá um telefonema de acompanhamento em 7 a 10 dias para determinar o desfecho do evento médico.

Caso seu bebê seja elegível para continuar na fase metabólica do estudo, você receberá a fórmula em estudo em quantidade suficiente para alimentá-lo em casa até o Dia 15 do Estudo, quando ele será internado na Ala Metabólica da Unidade Metabólica de Fima Lifshitz, do Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira do Complexo Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. Você receberá o pó da fórmula em estudo pré-medida em frascos transparentes com indicação de volume e água limpa e potável engarrafada com instruções claras sobre como misturar, armazenar e administrar a fórmula.

Você continuará a preencher os registros de consumo e fezes diários, e registros de peso e suplementação diários caso ele seja amamentado, até que seu bebê chegue à Ala Metabólica.

Visita a Ala Metabólica dos Dias 15 a 18 do Estudo

No Dia 15 do Estudo, caso seu bebê seja elegível, ele será internado na Ala Metabólica, onde ele permanecerá em uma cama metabólica especial por 4 dias e 3 noites. A cama metabólica é especialmente desenhada para coletar amostras de urina e fezes. Os seguintes procedimentos e avaliações serão realizados :

Assim que chegar na ala metabólica e, novamente, 72 horas depois, seu bebê receberá marcador fecal azul brilhante em aproximadamente 62,2 gramas da fórmula em estudo.

Seu bebê será alimentado exclusivamente com a fórmula em estudo até receber alta da ala no Dia 18 do Estudo. Nenhuma suplementação com leite materno ou alimentos sólidos ou sucos será permitida.

A equipe do estudo preencherá os registros de consumo e fezes diários de seu bebê. Seu bebê será pesado diariamente.

As fezes de seu bebê serão coletadas e, então, analisadas quanto ao teor de gordura e cálcio.

Seu bebê terá alta da ala metabólica assim que completar o estudo metabólico no Dia 18 do Estudo.

A fórmula em estudo de seu bebê será, então, trocada para a outra fórmula. Você receberá a fórmula em estudo em quantidade suficiente para alimentar seu bebê em casa até o Dia B1 do Estudo (início da segunda fase de tolerância). Você receberá o pó da fórmula em estudo pré-medida em garrafas transparentes com indicação de volume, água limpa e potável engarrafada com instruções claras sobre como misturar, armazenar e administrar a fórmula. Você preencherá os registros de consumo e fezes diários e registros do peso e suplementação, caso tenha amamentado, até que seu bebê inicie a segunda fase de tolerância no Dia B1 do Estudo na creche.

Dias B1 a B18 do Estudo

Seu bebê irá repetir todas as visitas e procedimentos descritos acima para os Dias 1 a 18 do Estudo enquanto estiver consumindo a outra fórmula em estudo entregue a você no Dia 18 do Estudo. Os Dias B1 – B14 do Estudo serão a segunda fase de tolerância. Os Dias B15 – B18 do Estudo serão a segunda fase metabólica. Assim que tiver alta da Ala Metabólica no Dia B18 do Estudo, seu bebê deixará o estudo. Caso seu bebê apresente um evento médico em andamento no Dia B18 do Estudo, você receberá um telefonema de acompanhamento em 7 a 10 dias para determinar o desfecho do evento médico.

RISCOS E DESCONFORTOS

Existem certos riscos associados à participação neste estudo. Seu bebê poderá não aceitar a fórmula em estudo. Sinais de que seu bebê não consegue aceitar a fórmula em estudo são constipação, diarreia, gases, irritação, rejeição (cuspe), vômito, intolerância e recusa em beber a fórmula em estudo. Seu bebê poderá chorar ou ficar irritado quando for internado na Ala Metabólica pois se trata de um lugar estranho para ele. As chances de seu bebê apresentar uma reação ao marcador fecal azul brilhante são quase nulas, já que é um produto de grau alimentício.

Somente o paciente em estudo deverá receber a fórmula em estudo. Ela deverá ser mantida fora do alcance de crianças e pessoas que possam não ser capazes de ler e entender as instruções do estudo.

Caso seu bebê apresente qualquer problema com a fórmula em estudo, contate o médico ou a equipe do estudo assim que possível.

RISCOS NÃO PREVISTOS

Podem existir riscos não conhecidos ao participar deste estudo, inclusive uma reação alérgica, que se não for tratada imediatamente, pode ser uma ameaça à vida.

NOVOS ACHADOS

Você será informado em um momento oportuno, caso novas informações que possam ser relevantes ao seu desejo em continuar a permitir que seu bebê participe deste estudo estiverem disponíveis.

BENEFÍCIOS

Não se espera que seu bebê receba qualquer benefício médico direto por sua participação no estudo. Os resultados deste estudo podem beneficiar outros no futuro.

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Este estudo é voltado apenas para a pesquisa. Sua alternativa é não participar neste estudo. Caso decida que você não quer que seu filho participe deste estudo, outras fórmulas infantis padrão estão disponíveis.

COMPENSAÇÃO POR LESÃO

Se seu bebê sofrer uma lesão como resultado direto de sua participação neste estudo, contate imediatamente o médico do estudo, Dr. Hugo da Costa Ribeiro Jr. O médico do estudo revisará a situação. Se necessário, o médico do estudo fornecerá tratamento ou

encaminhará seu bebê para tratamento.

Caso o médico do estudo determinar que uma complicação, lesão ou doença exigindo tratamento médico de emergência é resultado da participação deste estudo, será fornecido tratamento médico apropriado sem nenhum custo a você. A Abbott concorda em pagar todas as despesas médicas razoáveis necessárias para tratar tal lesão;

desde que você não seja ressarcido de outra forma pelo seguro de saúde, e desde que você tenha seguido todas as instruções do médico e/ou equipe do estudo.

Este acordo para fornecer tratamento médico não inclui complicações, lesões ou doenças que seu bebê possa ter adquirido enquanto ele/ela estava no estudo se essas complicações não forem resultado da fórmula em estudo. Não há planos para pagamento adicional por perdas salariais, dor e sofrimento, ou por outras perdas.

Ao assinar este termo de consentimento, você não abre mão de qualquer direito de seu bebê.

CUSTOS

Não haverá custos para você por sua participação neste estudo. As fórmulas do estudo, visitas e procedimentos do estudo serão fornecidos sem nenhum custo a você ou seu plano de saúde. Você será cobrado por todo tratamento médico que não seja parte do estudo. Esses podem incluir aqueles relacionados ao tratamento médico de seu bebê (taxas hospitalares e médicas) que não são parte deste estudo.

CONFIDENCIALIDADE

Os registros da participação de seu bebê no estudo serão mantidos em sigilo, salvo se a divulgação for exigida pela lei ou conforme descrito neste termo de consentimento livre e esclarecido (em "Confidencialidade" ou "Autorização para Uso e Divulgação de Informações de Saúde Protegidas"). O médico do estudo, o patrocinador ou as pessoas que trabalham em nome do patrocinador e em circunstâncias especiais, a Agência de Controle de Alimentos e Medicamentos norte-americana (FDA) e o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) poderão inspecionar e fazer cópias dos registros sigilosos relacionados ao estudo que identifiquem você e seu bebê pelo nome. Portanto, não se pode garantir sigilo absoluto. Caso os resultados deste estudo sejam publicados ou apresentados em reuniões, você não será identificado.

COMPENSAÇÃO PELA PARTICIPAÇÃO

Nenhum tipo de compensação financeira será fornecido a você. A fórmula em estudo será fornecida gratuitamente ao seu filho enquanto ele estiver participando do estudo.

CONTATO DE EMERGÊNCIA / CONTATO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

Caso tenha alguma pergunta sobre este estudo ou sobre a participação de seu bebê neste estudo, ou se você achar que seu bebê possa ter apresentado uma lesão relacionada à pesquisa ou uma reação à fórmula em estudo, contate o médico do estudo, Dr. Hugo da Costa Ribeiro, Jr, no número relacionado na página 1 deste documento.

Caso tenha alguma pergunta sobre os direitos de seu bebê como participante da pesquisa ou reclamações a respeito deste estudo de pesquisa, você deverá ligar ou escrever para o Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira, 55-71-32838043, de segunda a sexta-feira das 8:00 às 12:00 e das 14:00 às 18:00.

PARTICIPAÇÃO / RETIRADA VOLUNTÁRIA

Sua decisão em permitir que seu bebê participe deste estudo é voluntária. Você pode escolher não permitir que seu filho participe ou você poderá retirar seu filho do estudo por qualquer motivo, sem penalidades ou perda de benefícios aos quais seu bebê teria direito de outra forma e sem qualquer efeito no tratamento médico futuro de seu bebê.

O médico do estudo ou o patrocinador poderá interromper a participação de seu bebê no estudo a qualquer momento sem o seu consentimento por qualquer um dos seguintes motivos:

- o médico do estudo acha que é necessário para a segurança e saúde do seu bebê; você não seguiu as instruções do estudo;
- o patrocinador interrompeu o estudo;
- seu bebê não atende mais às exigências de qualificação;
- você não consente mais com qualquer alteração futura que possa ser feita ao estudo;
- motivos administrativos exigem a retirada de seu bebê;
- o número desejado de participantes já foi alcançado neste estudo; ou
- outros motivos.

Se retirar seu bebê do estudo antes da visita final programada, então, o médico do estudo pedirá que seja feita uma visita final com seu bebê para que sejam feitos os procedimentos do final do estudo e devolução de toda a fórmula em estudo não utilizada.

A participação neste estudo não deve substituir o tratamento médico de rotina pelo médico principal que presta cuidados ao seu bebê.

INFORMAÇÕES COM RELAÇÃO AO ACESSO A INFORMAÇÕES DE SAÚDE PESSOAIS DE SEU BEBÊ A PARTIR DE SEUS REGISTROS MÉDICOS

As informações de saúde pessoais de seu bebê a partir de seus registros médicos e/ou registros do estudo serão coletados neste estudo. Elas serão usadas para pesquisa clínica e também para buscar aprovação de autoridades regulatórias nacionais e/ou estrangeiras para comercializar a fórmula em estudo. Elas também poderão ser usadas em relatórios de estudo ou em apresentações científicas, no entanto, tais relatórios e publicações não identificarão seu bebê pelo nome. As informações pessoais deste estudo sobre seu bebê também poderão ser usadas em pesquisas médicas futuras.

Registros que identifiquem você ou seu bebê serão mantidos em sigilo, salvo na medida acordada mutuamente com esta autorização e na medida permitida pelas leis e/ou regulamentos aplicáveis, os resultados publicados não identificarão os pacientes do estudo pelo nome.

Assinando este termo, você autoriza o investigador e a equipe do estudo a permitir que a Abbott, suas empresas afiliadas ou empresas independentes monitorem o estudo e os resultados das auditorias em nome da Abbott, para acessar os registros médicos originais de seu bebê com o objetivo de coletar dados, verificar se os dados estão corretos e verificar se o estudo está sendo conduzido de forma apropriada, na medida permitida pela lei em vigor. Além disso, a Abbott, suas empresas afiliadas e outras empresas que trabalhem com a Abbott, o investigador e a equipe do estudo, o(s) comitê(s) de ética e autoridades regulatórias nacionais e estrangeiras responsáveis pela vigilância de estudos de pesquisa terão acesso aos registros médicos de seu bebê por meio de um formulário que não mencione o nome de seu bebê para completar a pesquisa, incluindo a coleta, processamento, análise, uso e armazenamento de dados. Algumas dessas organizações podem estar localizadas em outros países, inclusive nos Estados Unidos. Outros países podem não ter leis que protejam a privacidade de seu bebê na mesma medida que as leis de seu país, mas a Abbott tomará medidas razoáveis para proteger a privacidade de seu bebê. As informações coletadas como parte do estudo podem ser transferidas a essas organizações por meio de um computador.

Você poderá ser retirado do estudo a qualquer momento. Caso seja retirado do estudo, os dados obtidos antes de sua retirada ainda poderão ser usados após a sua retirada na medida permitida pela lei em vigor, mas nenhum dado novo será coletado após sua retirada do estudo.

Você tem o direito de ver e fazer cópias dos registros relacionados ao estudo de seu filho conforme permitido pela lei em vigor. Você poderá solicitar tais registros ao investigador. No entanto, para garantir a integridade científica do estudo, você

concorda que você não poderá revisar ou fazer cópias de alguns dos registros de seu bebê relacionados ao estudo até que o estudo tenha sido concluído.

PRÉ-CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Li e compreendi este Termo de Pré-Consentimento Livre e Esclarecido. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas de forma satisfatória. Concordo voluntariamente que meu bebê participe deste estudo de pesquisa. Assinando este termo de consentimento, não abri mão de quaisquer direitos que meu bebê teria direito de outra forma como um paciente em um estudo de pesquisa. Eu autorizo o uso e a divulgação das informações de saúde de meu bebê às partes relacionadas na seção acima com relação às informações a respeito do acesso aos registros médicos de meu bebê para os objetivos descritos acima. Receberei uma cópia assinada e datada deste termo de consentimento para meus registros.

Ao assinar este termo de pré-consentimento livre e esclarecido, confirmo que tenho autoridade legal (custódia legal) para permitir que esta criança participe do estudo.

Fornei cópias dos papéis de tutela que documentam que tenho a autoridade legal descrita acima ao médico do estudo ou pessoa designada (por favor, anexe)

Nome do Paciente em Letras de Forma

Nome do Pai/Mãe ou Tutor Legalmente Autorizado em Letras de Forma*

Assinatura do Pai/Mãe ou Tutor Legalmente Autorizado*

Data

Nome da Pessoa que Conduziu a Discussão do Consentimento em Letras de Forma

Assinatura da Pessoa que Conduziu a Discussão
do Consentimento em Letras de Forma

Data

10.2 ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética

10.2.1 ANEXO B - Parecer principal do projeto

MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP			
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			FR - 255230
Projeto de Pesquisa TOLERÂNCIA GASTROINTESTINAL E ABSORÇÃO DE CÁLCIO COMPARATIVA EM LACTENTES SAUDÁVEIS, ALIMENTADOS COM FÓRMULAS À BASE DE LEITE COM DIFERENTES COMBINAÇÕES DE GORDURA			
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Preve.		Grupo Grupo III	Nível Prevenção
Área(s) Temática(s) Especial(is)		Fase Não se Aplica	
Unitermos FÓRMULA INFANTIL, CÁLCIO, ÁCIDOS GRAXOS, ABSORÇÃO			
Sujeitos na Pesquisa			
Nº de Sujeitos no Centro 40	Total Brasil 40	Nº de Sujeitos Total 40	Grupos Especiais Criança e ou menores de 18 anos.
Placebo NÃO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO
		Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável			
Pesquisador Responsável Hugo da Costa Ribeiro Junior		CPF 241.484.405-10	Identidade 1.250.686
Área de Especialização Gastroenterologia Pediátrica		Maior Titulação Dr. Med. Interna	Nacionalidade Brasileira
Endereço Rua Amazonas, 159/503 Ed. Serra do Nascente		Bairro Pituba	Cidade Salvador - BA
Código Postal 41830-380	Telefone 3339-8295 / 3351-1809	Fax 3331-2027	Email HUGOCRJ@UFBA.BR
Termo de Compromisso			
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.			
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: _____ Assinatura _____			
Instituição Onde Será Realizado			
Nome Hospital Universitário Prof. Edgard Santos		CNPJ 15.180.714/0002-87	Nacional/Internacional Nacional
Unidade/Órgão CPPHO		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO
Endereço Rua João das Botas s/n		Bairro Canela	Cidade Salvador - BA
Código Postal 40110-160	Telefone (71)237-7353	Fax (71)245-7110	Email hupes@ufba.br
Termo de Compromisso			
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Nome: _____ Data: _____ Assinatura _____ Profa. Almerinda Cuedy Reis Vice-Diretora			
Patrocinadora Com-HUPES-UFBA			
Nome Abbott Laboratórios do Brasil Ltda		CNPJ 56.998.701/0001-16	
Endereço Rua Michigan, 735		Bairro sn	Cidade São Paulo - SP
Código Postal 04566905	Telefone (11) 5536-7423	Fax (11) 5536-7423	Email
Responsável Fabiola B Mestrich		Cargo / Função Monitora de Pesquisa Clínica	

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 13/04/2009. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

10.2.2 ANEXO B - Parecer Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
 MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
 IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Augusto Viana, s/nº, Candeia – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1ª andar
 Cep: 40.110-160 – Salvador-Bahia telef: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cefimco.ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 047/2009

Registro CEP. 042/09 (Este n.º deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Título do Projeto. “Protocolo AK76 — Tolerância Gastrointestinal e Absorção de Cálcio Comparativa em Lactantes a Termo Saudáveis, Alimentados com Fórmulas à Base de Leite com Diferentes Combinações de Gordura”, versão 1, datada de 05 de Março de 2009. “Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido” datado de 06 de Abril de 2009.

Patrocínio/Financiamento. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Orçamento detalhado, suficiente.

Pesquisador Responsável. Professor, Doutor, Hugo da Costa Ribeiro Júnior. Professora, Doutora, Ângela Peixoto de Mattos e Mestre Teresa Cristina Medrado Ribeiro, componentes do “staff”. “Curricula Vitae” apensos.

Instituição. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, este integrado também pelo Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira e pelo Pavilhão Professor José Francisco Magalhães Neto, Universidade Federal da Bahia. C-HUPES/PPHO/PPJFMN/UFBA.

Área do Conhecimento. 4.00, Ciências da Saúde; 4.05, Nutrição; Nível D; Grupo III.

Objetivo Geral — avaliar a tolerância gastrointestinal e a absorção de cálcio, comparativamente em lactantes a termo normal, saudáveis, utilizando-se as duas fórmulas de leite propostas, com e sem “oleína de palma” como gordura principal. Variável Principal e Secundárias, de Base e de Segurança, serão consideradas.

Resumo. Trata-se de estudo randomizado, cego, de absorção e tolerância, cruzado. Serão selecionados 40 (quarenta) lactantes saudáveis em creches de Salvador. **Critérios de Inclusão, de Exclusão, Análise Estatística, Cronograma, Orçamento, Questionários e “Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido” (TCLPE)** anexos.

Comentários. O Projeto está bem formulado, com Resumo e Fundamentação Teórica bem explicitados. O TCLPE, porém, redigido em 12 (doze) páginas, com grande quantidade de informações que podem vir a confundir os pais ou responsáveis.






COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Augusto Viana, s/n, Canela - Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1º andar.
 Cep: 40.118-160 - Salvador-Bahia - tel/fax: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepimco.ufba.br

Recomenda-se então, atenção redobrada ao Pesquisador Responsável para que o conteúdo do mesmo seja bem explicitado e fornecido, se necessário, em mais de uma etapa. **Protocolo aprovável.**

Aprovado.

Salvador, 27 de Maio de 2009


 Professor, Doutor, Antônio dos Santos Barata
 Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observação importante: toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

TABELIONATO DO ATO DE NOTAS
 Confere com o original e assim apresentado
 Salvador, 09 de Maio de 2009.
 Em Teste da Verdade.
 JOAO AUGUSTO MARTINS DE OLIVEIRA - TABEL

10.3 ANEXO C - Registry Clinical Trial

30/10/2014 - Comparative Ca Absorption and Tolerance in Healthy Term Infants Fed Milk-based Formulas With Different Fat Blends - Full Text View - Clinical...

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record 7 of 22 for: Gastrointestinal Tolerance AND Abbott

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Comparative Ca Absorption and Tolerance in Healthy Term Infants Fed Milk-based Formulas With Different Fat Blends

This study has been completed.

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT00941564

Sponsor:

Abbott Nutrition

First received: July 14, 2009

Last updated: November 24, 2010

Information provided by:

Abbott Nutrition

Last verified: November 2010

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

► Purpose

The objective is to assess the comparative calcium absorption and **gastrointestinal (GI) tolerance** in healthy normal term infants fed two commercially available powdered milk-based formulas which contain different fat blends.

Condition	Intervention	Phase
Infant	Other: Infant Formula milk based Other: Infant formula milk based	Phase 4

Study Type: **Interventional**

Study Design: **Allocation: Randomized**

Endpoint Classification: **Efficacy Study**

Intervention Model: **Crossover Assignment**

Masking: **Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor)**

Primary Purpose: **Treatment**

Official Title: "Comparative Calcium Absorption and **Gastrointestinal Tolerance** in Healthy Term Infants Fed Milk-based Formulas With Different Fat Blends"

Resource links provided by NLM:

MedlinePlus related topics: [Calcium](#) [Infant and Newborn Nutrition](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by Abbott Nutrition:

Primary Outcome Measures:

- Calcium absorption [Time Frame: 18 days] [Designated as safety issue: No]

Secondary Outcome Measures:

- Calcium retention, fat absorption, **tolerance** [Time Frame: 18 days] [Designated as safety issue: No]

Enrollment: 33

Study Start Date: March 2010

Study Completion Date: May 2010

Primary Completion Date: May 2010 (Final data collection date for primary outcome measure)

Arms	Assigned Interventions
Experimental: Commercially available infant formula A Varying fat blend from comparator product	Other: Infant Formula milk based Consume ad lib
Active Comparator: Commercially available infant formula B	Other: Infant formula milk based consume ad lib

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 84 Days to 159 Days
 Genders Eligible for Study: Both
 Accepts Healthy Volunteers: Yes

Criteria

Inclusion Criteria:

- Infant in good health, full term, singleton birth and 84-156 days of age at enrollment. Male infants only to be enrolled for primary variable measures.
- Restrict use of certain medications or home remedies, herbal preparations, probiotics or rehydration/intravenous (IV) fluids.

Exclusion Criteria:

- Adverse maternal, fetal or infant medical history that is thought by the investigator to have potential for effects on tolerance, growth, and/or development.
- Infant has been treated with antibiotics 3 days prior to enrollment.
- Infant has received probiotics-containing products 3 days prior to enrollment.

► Contacts and Locations

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the Contacts provided below. For general information, see [Learn About Clinical Studies](#).

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT00941564

Locations

Brazil

Department of Pediatrics, Federal University of Bahia
 Salvador, Bahia, Brazil

Sponsors and Collaborators

Abbott Nutrition

Investigators

Study Director: John Lasekan, PhD **Abbott Nutrition**

► More Information

No publications provided by Abbott Nutrition

Additional publications automatically indexed to this study by ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number):

[Leite ME, Lasekan J, Baggs G, Ribeiro T, Menezes-Filho J, Pontes M, Druzian J, Barreto DL, de Souza CO, Mattos A, Costa-Ribeiro H Jr. Calcium and fat metabolic balance, and gastrointestinal tolerance in term infants fed milk-based formulas with and without palm olein and palm kernel oils: a randomized blinded crossover study. BMC Pediatr. 2013 Dec 24;13:215. doi: 10.1186/1471-2431-13-215.](#)

Responsible Party: **Bobbie Swearengin, Abbott Nutrition**
 ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00941564](#) [History of Changes](#)
 Other Study ID Numbers: **AK76**
 Study First Received: **July 14, 2009**
 Last Updated: **November 24, 2010**
 Health Authority: **Brazil: Ethics Committee**

ClinicalTrials.gov processed this record on October 29, 2014

10.4 ANEXO D – Formulário de avaliação para preenchimento de critério de inclusão no estudo.



Universidade Federal da Bahia
Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira
Centro de Pesquisa Fima Lifshitz



FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E NUTRICIONAL PARA ADMISSÃO PROJETO AK76

Criança: _____
 Data nascimento: ___/___/___ Idade dias: _____ (84 e 156) Idade em meses: ___ (2,8 e 5,2) * **data da inclusão menos data de nascimento**
 Endereço: _____
 _____ Telefone: _____
 Mãe: _____ Idade: _____
 Escolaridade: _____ Profissão: _____
 Pai : _____ Idade: _____
 Escolaridade: _____ Profissão: _____
 Renda: _____ Filhos: _____ Moradia: _____
 Nº de pessoas na casa: _____
 Rede de esgoto: () Água encanada () Filtro em casa () Geladeira ()
 Fogão ()

DADOS DE NASCIMENTO

Semanas gestacionais: _____ (entre 37 e 42 para seleção)
 Criança gemelar: () * **se sim descartar inclusão** Tipo de parto: _____
 Peso de Nascimento: _____ Comprimento: _____ PC: _____
 Apgar: _____ Complicações no parto: _____

DADOS DA GESTAÇÃO

Realizou consultas PN: () Quantas: _____ Local: _____
 Problemas gestacionais: ()
 Quais: _____

 Tabagismo () Qtos. Cigarros/dia: _____ Etilismo () Tipo: _____
 Frequência: _____ Quantidade: _____
 Uso de medicamentos: ()
 Quais: _____

 Uso de drogas () Quais: _____
 Fez suplementação polivitamínica: ()
 Quais: _____

DADOS DE SAÚDE

Cartão vacinal atualizado () Se não quais os

atrasos: _____

Teste do pezinho normal () _____

Criança com alguma queixa nas últimas 24 horas ()

Qual: _____

Ritmo intestinal(descrever) _____

Ritmo urinário (descrever) _____

Vômitos (refluxo, etc) () Descrever: _____

Cólicas () Descrever: _____

Uso de polivitamínicos () Quais _____

Uso de ATB () Quais _____

Uso de laxantes, luftal, probióticos, soro etc. ()

Quais _____

DADOS ALIMENTARES

Aleitamento exclusivo: _____ Aleitamento predominante: _____

Aleitamento complementado: _____ Aleitamento misto: _____

Nunca mamou ao seio () Motivo _____

Dificuldades em

amamentar: _____

Informação sobre alimentação:

1. Se mama descrever horários, frequência e duração das mamadas _____

2. Se não mama descrever tipo de fórmula usada, forma de preparo, volume e horários das refeições _____

3. Se aleitamento misto descrever tipo de fórmula usada, forma de preparo, volume, horários da oferta e horários da oferta do

LM _____

OBS: _____

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL(/ /)

P= _____ C = _____ PC= _____

A/I = _____ P/I = _____ P/A = _____

Diagnóstico Nutricional: _____

10.5 - ANEXO E – Formulários de coleta de dados no ambiente familiar

10.5.1 ANEXO E - Formulário de orientação para os pais sobre o preenchimento do consumo de fórmula e leite materno em casa.



Universidade Federal da Bahia
Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira
Centro de Pesquisa Fima Lifshitz



COMO PREENCHER SEUS FORMULÁRIOS DE INGESTÃO

As informações incluídas por você nesses formulários serão úteis no estudo da fórmula que seu bebê está recebendo. É muito importante que você anote todas as informações sobre a alimentação do seu bebê. Cada dia da semana em que seu bebê estiver neste estudo, preencha o formulário de Registro de Ingestão para cada período desde a saída da Creche até o retorno no dia seguinte. Siga as orientações específicas em cada formulário e em caso de dúvida converse com a nutricionista no dia seguinte.

Registre todas as dietas (alimentos) consumidas pelo seu bebê enquanto estava com você em casa. Lembre-se de que nenhum outro alimentos (leite, chás, sucos, mingaus etc) devem ser consumidos pelo seu bebê durante o estudo, a menos que seja aconselhado pelo médico ou nutricionista da creche.

- 1) Existe quatro opções para marcar o desconforto: nenhum, ocasional, freqüente e constante. Marque apenas uma dessas opções sobre o nível de desconforto apresentado pelo seu bebê.
- 2) Anote a data, hora de início da alimentação e a quantidade (volume) antes e depois que seu bebê tomar a fórmula.
- 3) Caso você esqueça de anotar quaisquer dietas, escreva o(s) horário (s) em que elas ocorreram na linha no início da página.
- 4) Anote toda a quantidade (volumes) de fórmula que você colocou na mamadeira e a quantidade que seu bebê tomou.
- 5) Caso seu bebê tome um outro leite que não a fórmula do estudo, ou coma algum outro alimento (sucos, chás etc), escreva o nome desse alimento na coluna “ Outra alimentação”.
- 6) Caso alimenta seu bebê com leite do peito, lembre de pesar seu (a) filho (a) antes da mamada (com roupa) e depois que terminar de mamar (com a mesma roupa) na balança que você recebeu. Coloque sempre os números da forma como aparecem na balança.
- 7) Caso seu bebê cuspa ou vomite a fórmula num prazo de uma hora depois de uma alimentação, marque no(s) espaço (os) apropriado (s).

LEMBRETES GERAIS DO ESTUDO:

- Caso seu bebê descontinue a alimentação do estudo por qualquer motivo, você deverá conversar com a nutricionista sobre os motivos pelos quais o bebê deixou de tomar a fórmula. Nesse caso você deverá devolver toda a fórmula em estudo que recebeu e não utilizar.
- Caso seu bebê apresente quaisquer problemas durante a participação neste estudo, entre em contato com a nutricionista do estudo assim que possível.

OBRIGADA POR PARTICIPAR DESTE ESTUDO. AGRADECEMOS O TEMPO DISPENSADO PARA O PREENCHIMENTO DESSES FORMULÁRIOS.

10.5.2 ANEXO E – Formulários para registro do consumo de fórmula e leite materno em casa.



Universidade Federal da Bahia
Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira
Centro de Pesquisa Fima Lifshitz



REGISTRO DE INGESTÃO ALIMENTAR – CASA

Nome: _____

Dia: _____ Data: ___/___/___

Você está recebendo uma folha de registro onde deverá anotar tudo o que seu (a) filho (a) comer enquanto estiver em casa. Procure anotar corretamente a hora em que ele (a) se alimentou, o que você ofereceu e quantidade que havia na mamadeira antes e depois que ele (a) comeu. Não esqueça que o ideal é que a única alimentação dele (a) seja a fórmula infantil que você recebeu na creche para preparar em casa. Caso seu (a) filho (a) ainda mame no peito você deve lembrar de pesá-lo antes de mamar e logo quando ele acabar se sair do peito anotando os valores na folha (isso deve ser feito todas as vezes que ele for colocado no peito para mamar).

Você registrou todas as ingestões que ocorreram enquanto seu filho estava em casa esta noite <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO										
Em caso negativo quais os horários que você não anotou :										
Barulho (marque apenas um): <input type="checkbox"/> Nenhum <input type="checkbox"/> Ocasional <input type="checkbox"/> Freqüente <input type="checkbox"/> Constante										
Hora de início da dieta	Usou a fórmula do estudo	Volume oferecido (mL)	Volume ingerido (mL)	Mamou no peito	Peso antes da mamada no peito (g)	Peso depois da mamada no peito (g)	Comeu outro alimento	Qual	No prazo de 1 hora após alimentação:	
									Cuspiu	Vomitou
	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO			<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10.5.3 ANEXO E - Formulário de orientação para os pais sobre o preenchimento do registro de ocorrência de fezes e sintomas GI.



Universidade Federal da Bahia
Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira
Centro de Pesquisa Fima Lifshitz



COMO PREENCHER SEUS FORMULÁRIOS DE FEZES

As informações incluídas por você nesses formulários serão úteis no estudo da fórmula que seu bebê está recebendo. É muito importante que você anote todas as informações sobre as fezes do seu bebê.

Cada dia da semana em que seu bebê estiver neste estudo, preencha o formulário de Registro de Fezes para cada período desde a saída da Creche até o retorno no dia seguinte. Siga as orientações específicas em cada formulário e em caso de dúvida converse com a nutricionista no dia seguinte.

Gostaríamos de saber a cor e a consistência das fezes do seu bebê:

- 8) Anote a data e o horário em que as fezes aconteceram.
- 9) Caso você esqueça de anotar quaisquer fezes, escreva o(s) horário (s) em que elas ocorreram na linha no início da página.
- 10) Há quatro cores a serem escolhidas: amarelo, verde, marrom e preto. Assinale apenas uma cor para cada fezes. Escolha a cor principal se houver mais de uma.
- 11) Há cinco opções para consistência das fezes: endurecidas, pastosas, semi pastosas, semi pastosas, líquidas e semi líquidas. Considere esses termos como uma escala aumentando em teor líquido e diminuindo em densidade de duras para líquidas. Marque apenas um X na Consistência de cada evacuação. Escolha a consistência principal se houver mais de uma.
- 12) Há quatro opções para gases: nenhum, ocasional, frequente e constante. Marque apenas um X na descrição do nível de gases apresentado pelo seu bebê.

LEMBRETES GERAIS DO ESTUDO:

- Caso seu bebê descontinue a alimentação do estudo por qualquer motivo, você deverá conversar com a nutricionista sobre os motivos pelos quais o bebê deixou de tomar a fórmula. Nesse caso você deverá devolver toda a fórmula em estudo que recebeu e não utilizou.
- Caso seu bebê apresente quaisquer problemas durante a participação neste estudo, entre em contato com a nutricionista do estudo assim que possível.

OBRIGADA POR PARTICIPAR DESTA ESTUDO. AGRADECEMOS O TEMPO DISPENSADO PARA O PREENCHIMENTO DESSES FORMULÁRIOS.

10.5.4 ANEXO E – Formulários para registro de ocorrência de fezes e sintomas GI.

REGISTRO DE FEZES – CASA

Nome: _____

Dia: _____ Data: ___/___/___

Você está recebendo uma folha de registro onde deverá anotar todas as evacuações (fezes) que seu (a) filho (a) apresentar em casa, desde o momento em sair da creche. Não esqueça de anotar nos espaços abaixo o horário, a cor e a consistência das fezes. Caso observe alguma outra alteração anote nas linhas abaixo e converse com a nutricionista da creche. É muito IMPORTANTE que você não deixe de anotar nenhuma evacuação. Use as fotos para registrar a consistência em caso de dúvidas.

Você registrou todas as evacuações que ocorreram enquanto seu filho estava em casa esta noite []									
SIM [] NÃO									
Em caso negativo quais os horários que você não anotou :									
Seu (a) filho (a) apresentou gases (marque apenas um): [] Nenhum [] Ocasional [] Frequente [] Constante									
Hora de início das fezes	COR (marque apenas uma)				CONSISTÊNCIA (marque apenas uma)				
	Amarelas	Verdes	Marrons	Pretas	Endurecidas	Pastosas	Semi-pastosas	Líquidas	Semi-líquidas
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

OBSERVAÇÕES:

10.6.2 ANEXO F - Formulário de ocorrência de fezes e sintomas GI



Universidade Federal da Bahia
Centro de Pesquisa Fima Lifshitz
PROJETO AK 76



Nome do paciente: _____

Fase Metabólica: Período I () Período II cross-over ()

Código da fórmula: _____

FEZES

Data	Hora	Peso Antes (g)	Peso Depois (g)	Fezes (g)	Consistência				Cor				Presença			pH	SR	OBS
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			
					E	P	SP	L	A	V	M	B	S	G	Mc			

Legenda: E- endurecida; P-pastosas; SP – semi-pastosa; SL-semi-líquida; A-amarela; M-marrom; V-verde; B-branca; S-sangue; G-grumos; Mc- muco

10.7 ANEXO G - Formulário de Registros de Resultados Laboratoriais de consumo e retenção de cálcio e gordura nas fezes e urina



Universidade Federal da Bahia
Centro de Pesquisa Fima Lifshitz
PROJETO AK 76



SUJEITO NÚMERO: ___/___/___/___/___/___
INICIAIS DO SUJEITO: ___/___/___

Fase SDAY 15 – 18 () SDAYB 15 – 18 ()
Peso: _____

DATA: ___ / ___ / _____ **DIA 1**

Total de fórmula ingerida: _____ (mL/dia) ___/___/___/___, ___ (g/dia - diluição à 15%)

Total gordura ingerida: _____ (g/dia) ___/___, ___/___ (g/kg/dia)

Total de gordura fecal: _____ (g/dia) ___/___, ___/___ (g/kg/dia)

Gordura absorvida: _____ (g/dia) ___/___, ___/___ (g/kg/dia)

% de absorção de gordura: ___/___/___, ___ (%)

Ingestão de ácido palmítico: _____ (g/dia) ___/___, ___/___/___/___ (g/kg/dia)

Ácido palmítico fecal: _____ (g/dia) ___/___, ___/___/___/___ (g/kg/dia)

Ácido palmítico absorvido: _____ (g/dia) ___/___, ___/___/___/___ (g/kg/dia)

% de absorção de ácido palmítico: ___/___/___, ___ (%)

Ingestão de ácido esteárico: _____ (g/dia) ___/___, ___/___/___/___ (g/kg/dia)

Ácido esteárico fecal: _____ (g/dia) ___/___, ___/___/___/___ (g/kg/dia)

Ácido esteárico absorvido: _____ (g/dia) ___/___, ___/___/___/___ (g/kg/dia)

% de absorção de ácido esteárico: ___/___/___, ___ (%)

Ingestão de Cálcio: _____ (mg/dia) ___/___/___/___, ___ m(g/dia)

Ácido de Cálcio fecal: _____ m(g/dia) ___/___, ___/___ (mg/kg/dia)

Cálcio absorvido: _____ (mg/dia) ___/___, ___/___ (mg/kg/dia)

% de absorção de cálcio: ___/___/___, ___ (%)

Cálcio Urinário: _____ (mg/dia) ___/___/___, ___ m(g/dia)

Retenção de Cálcio: _____ m(g/dia) ___/___, ___/___ (mg/kg/dia)

Cálcio absorvido: _____ (mg/dia) ___/___, ___/___ (mg/kg/dia)

% de retenção de cálcio: ___/___/___, ___ (%)

DADOS COMPLEMENTARES:

1. Perda fecal total: _____ (g/dia) _____ (g/kg/dia)
2. Perda urinária: _____ (ml/dia) _____ (ml/kg/dia)
3. Gordura da fórmula infantil: _____ (g/100 g)
4. Ácido palmítico da fórmula: _____ (g/100 g)
5. Ácido esteárico da fórmula: _____ (g/100 g)
6. Resultado de cálcio fecal: _____ (mg de Cálcio/g de fezes)
7. Resultado de cálcio urinário: _____ (mg de cálcio/ Litro de urina)
8. Resultado de gorduras nas fezes: _____ (g/kg/dia)
9. Resultado de ácido palmítico nas fezes: _____ (g/kg/dia)
10. Resultado de ácido esteárico nas fezes: _____ (g/kg/dia)

10.8 ANEXO H - Calculadora Fase Metabólica

AK-76 Metabolic Phase Calculator

Subject #: ,OM 006

Period: I II

Formula: PO PE

Weight (Kg)

	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20
Measurement (kg)	7,18	7,24	7,26	7,29		
Average Weight	7,2					
Formula Intake (g/Kg)						
	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20
Amount of form. ingested (g)						
Intake 1	82	109	88			
Intake 2	110	99	109			
Intake 3	107	109	109			
Intake 4	107	108	108			
Intake 5	106	108	106			
Intake 6	72	107	108			
Intake 7	58	94	79			
Intake 8	109	107	46			
Intake 9			58			
Intake 10						
Intake 11						
Intake 12						
Total sum	751	841	811	0	0	0
Formula Intake (g/Kg/d)	110,6					

TOTAL FAT

% of Total Fat in the formula:

	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20	
Fat intake (g)	30,866	34,565	33,332	0,000	0,000	0,000	
Fat intake (g/kg/d)	4,55						
Fecal/Stool Fat (g/ka/d)							
	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20	
sample							
% of fat dosed in the							
Stool sample		46	2,84	12	3,04	45	4,18
Amount of fat in the sample	0,000	1,306	0,365	1,881	0,000	0,000	
Fecal/Stool fat (g/kg/d)	0,16						
Fat Absorbed	4,38						

PALMITIC ACID												
% of palmitic acid in the		20,9										
	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20						
Palmitic acid intake (g)	6,123	6,856	6,612	0,000	0,000	0,000						
Palmitic acid intake (g/kg/d)	0,902											
Fecal/Stool Fat (g/kg/d)												
	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20						
	Sampl	Palmitic acid dosed in the	Sampl	Palmitic acid dosed in the	Sampl	Palmitic acid dosed in the	Sampl	Palmitic acid dosed in the	Sampl	Palmitic acid dosed in the	Sampl	Palmitic acid dosed in the
Stool Sample		46	81,69	12	82,61	45	64,17					
Amount of palmitic acid in the sample (g)	0,000	3,758	0,991	2,888	0,000	0,000						
Fecal/Stool Palm acid (g/kg/d)	0,352											
P.Ac. Absorbed	0,550											
% P.Ac absorption	61,0											

CALCIUM												
Calcium in the fórmula (ma/a):		2,79										
	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20						
Calc intake (mg)	314,294	351,959	339,404	0,000	0,000	0,000						
Calc intake (mg/kg/d)	46,3											
Fecal/Stool Calcium (ma/kg/d)												
	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20						
	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the
Stool Sample		46	31,9	12	27,6	45	33,4					
Fecal/Stool calc (mg)	0,000	1467,400	331,200	1503,000	0,000	0,000						
Fecal/Stool calc (mg/kg/d)	151,971											

URINARY CALCIUM												
Calcium in the formula (mg/g):		2,84										
	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20						
Calc intake (mg)	2129,836	2385,076	2299,996	0,000	0,000	0,000						
Calc intake (mg/kg/d)	313,7											
Fecal/Stool Calcium (mg/kg/d)												
	Sday 15	Sday 16	Sday 17	Sday 18	Sday 19	Sday 20						
	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the	Sampl	Calcium dosed in the
Urin sample	368	0,0824	487	0,0482	378	0,0516						
Urinary Calc (mg/g)	30,444	23,567	19,557	0,000	0,000	0,000						
Urinary calc (mg/kg/d)	3,386											

Ca retained	-109,1
% Ca retained	-34,8

10.9 ANEXO I - Produção científica durante o curso do doutorado 2009-2014

10.9.1 ANEXO I - * Trabalho relacionado com a tese de doutorado (PPgMS) publicado em revista científica (1ª autora) :

1 - Maria Efigênia de Queiroz Leite, John Lasekan, Geraldine Baggs, Tereza Ribeiro, Mariana Pontes , Giane Fratias, Danile Barreto, Carolina Oliveira , Ângela Mattos, Hugo Costa-Ribeiro. *Calcium and fat balance, and gastrointestinal tolerance in term infants fed milk-based formulas with and without palm olein and palm kernel oils: a randomized blinded crossover study*. BMC Pediatrics, 2013.

Abstract

Background: Effects of palm olein (POL) on calcium and fat metabolic balance and gastrointestinal (GI) tolerance have been clinically evaluated but its use in combination with palm kernel oil (PKO), and canola oil has not been similarly assessed in infants. **Methods:** Calcium and fat balance and GI tolerance were evaluated in 33 healthy term infants (age = 68-159d) in a randomized, double-blinded, 14d crossover trial at a day care center in Salvador, Brazil; followed by a 4d hospital ward metabolic balance study in 17 of the male subjects. The study compared two commercially available milk-based powdered formulas in Brazil; one containing POL (44% of total fat), PKO (21.7%) and canola oil (18.5%) as predominant fats (PALM), and the other containing none (NoPALM). Occasional human milk (HM) supplementation was allowed at home. **Results:** Formula and HM intakes, and growth were not different ($p > 0.05$). Calcium absorption (%) for infants fed NoPALM ($58.8 \pm 16.7\%$; means \pm SD) was higher ($p = 0.023$) than those fed PALM ($42.1 \pm 19.2\%$), but was not significant ($p = 0.104$) when calcium intake was used as a covariate. Calcium intake was higher ($p < 0.001$) in NoPALM versus PALM fed infants. However, calcium retention (%) was higher in infants fed NoPALM compared to PALM with ($p = 0.024$) or without ($p = 0.015$) calcium intake as a covariate. Fat absorption (%) for NoPALM was greater than PALM fed infants (NoPALM = 96.9 ± 1.2 > PALM = 95.1 ± 1.5 ; $p = 0.020$ in Study Period I). Mean rank stool consistency was softer in infants fed NoPALM versus PALM ($p < 0.001$; metabolic period). Adverse events, spit-up/vomit, fussiness and gassiness were not different ($p > 0.05$). Formula acceptability was high and comparable for both formula feedings,

regardless of HM supplementation. **Conclusions:** Term infants fed PALM based formula (containing palm olein, palm kernel and canola oils) demonstrated lower calcium retention and fat absorption, and less softer stool consistency versus infants fed NoPALM based formula. Study suggested formula fat differences may affect GI function in infants.

10.9.2 ANEXO I - * Outros artigos relacionados com consumo de fórmula infantil e/ou assistência pediátrica (co-autora):

I- Roberta B. Leite, Maria Efigênia Q. Leite, Júlia D. D. Freitas, Carlos M.C. Mendes, Tereza C.B. Deiró. *Avaliação do Consumo alimentar de pacientes com mucopolissacaridose*. Scientia Medica. 2014;24(1):19-25.

Abstract

Aims: To assess the dietary intake of children and adolescents with mucopolysaccharidosis. **Method:** Series of cases of mucopolysaccharidosis regularly followed in a referral center in Salvador, Bahia state, Brazil, in January-April 2012. Patients of both sexes aged between 2 and 18 years with food intake by mouth and without clinical complications were considered to inclusion. Structured anamnesis was applied contemplating socioeconomic, clinical, and dietary intake information. The food consumption data were obtained from 24-hours dietary recall and food record of three days. Possible dietary inadequacies were evaluated facing the recommendations of the Dietary Reference Intakes, 2005. Data were tabuled in 3.1 Epidata and analyzed by the statistical package R. **Results:** Eight boys and two girls, with a median age of 10 years (interquartile range 6.4 years, minimum 3, maximum 16 years) were studied. The most common type of the disease was Mucopolysaccharidosis VI (70%) and less frequent mucopolysaccharidosis I(10%). Six patients needed assistance to feed, nine had low caloric intake, and six had low intake of lipids. All patients had insufficient intake of fiber and adequate intake of carbohydrates and proteins. The intake of all micronutrients had impairments. **Conclusions:** There was a high frequency of inadequate dietary intake in children and adolescents with mucopolysaccharidosis. Some osteoarticular limitations caused by the disease lead to problems in food intake, and many patients need assistance in the act of eating. A specialized nutritional intervention may assist in quality of life and prognosis of these individuals.

2- Danile L.B.Sampaio, Ângela P. De Mattos, Tereza Crsitina M. Ribeiro, Maria Efigênia de Q. Leite, Conrad R. Cole, Hugo Costa-Ribeiro. *Zinc and other micronutrients supplementation through the use of Sprinkles: impact on the occurrence of diarrhea and respiratory infections in institutionalized children*. *Jornal de Pediatria (Rio J)*. 2013; 89:286-93.

Abstract

Objective: To evaluate the incidence of diarrhea disease(DD) and acute respiratory infection (ARI) in children undergoing supplementation of zinc and other micronutrients through the use of sprinkles, as well as their acceptance by these participants. **Methods:** This was a randomized double-blinded clinical trial of 143 healthy institutionalized children, aged 6 to 48 months. They were randomized into two groups and received daily zinc and micronutrients –test group (sprinkles), or micronutrients without zinc – control group. Children were supplemented for 90 days and followed regarding the outcomes of DD and ARI. **Results:** Of the randomized children, 52.45% belonged to the test and 47.55% to the control group. The incidence of DD in the test group was 14.7% and was 19.1% in the control group. The test group showed a lower risk of developing DD when compared to controls, but this findings as not statistically significant (RR=0.77[0.37 to 1.6], p=0.5088). ARI had high incidence in both groups 60% in the test group and 48.5% in the control group, with an increased risk of developing the disease in the test group, but with no statistical significance (RR=1.24[0.91 to 1.68], p=0.1825). Regarding acceptance, the mean percentage of consumption, in days, of the entire content of the sachets containing sprinkles was 95.72% (SD=4.9) and 96.4% (SD=6.2) for the test and control groups, respectively.

3 - Ribeiro, Tereza Cristina M. ; Costa-Ribeiro, Hugo ; Almeida, Patricia S. ; Pontes, Mariana V. ; Leite, Maria Efigênia Q. ; Filadelfo, Lais Rego ; Khoury, Jane C. ; Bean, Judy A. ; Mitmesser, Susan Hazels ; Vanderhoof, Jon A. ; Scalabrin, Deolinda M.F. . ***Stool Pattern Changes in Toddlers Consuming a Follow-on Formula Supplemented with a Prebiotic Blend of Polydextrose (PDX) and Galactooligosaccharides (GOS)***. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2011.

Abstract

Healthy 9- to 48-month-old children (n=133) were randomized to receive a cow's-milk-based follow-on formula (control) or the same formula with polydextrose and galactooligosaccharides (PDX/GOS) for 108 days. Pediatricians assessed diarrheal disease, stool pattern, acute respiratory infection, systemic antibiotic use, and growth. The 2 groups had similar weight-for-length/height z score and similar odds of having diarrheal disease, acute respiratory infection, and systemic antibiotic use; however, PDX/GOS had greater odds of increased defecation than control ($P \leq 0.01$). Addition of PDX and GOS to a follow-on formula was well tolerated and induced a pattern of more frequent and softer stools in toddlers.

4 – Tatiana Amorim; Ney Boa-Sorte; Maria Efigênia Q. Leite; Angelina Xavier Acosta. *Aspectos Clínicos e demográficos da fenilcetonúria no Estado da Bahia*. Revista Paulista de Pediatria. Vol 29 no.4 São Paulo Dec. 2011.

Abstract

Objective: To describe demographic and clinical characteristics of patients with hyperphenylalaninemia followed at the Neonatal Screening Reference Service of Bahia, Brazil. **Method:** Cross-sectional study including 99 families (111 affected individuals) with biochemical phenotype of hyperphenylalaninemia by chart review and laboratory database that include demographic and clinical features. **Results:** The incidence of hyperphenylalaninemia in Bahia was one case per 16,334 live births, covering 91% of them. Among patients followed, 82% were diagnosed by newborn screening and, in 11 families, there were more than one case. The classic phenotype of phenylketonuria was diagnosed in 63 (57%) patients. Among those screened, the median age at first consultation was 39.5 days. Among the patients, 3,4% had symptoms at the first medical consultation, none of them with delayed neurodevelopment. Consanguinity was reported in 32% of patients. Affected individuals were predominantly classified as white (63%). The parents had low education and low income. Among the 417 municipalities of Bahia, 15% had at least one case, with a concentration in the Northeast (10%) and in the capital of the State (14%). **Conclusions:** The results showed elevated age the beginning of the treatment, which may compromise the program results. Presence of consanguinity and familial recurrence were also noted. Careful investigation of families searching for individuals with mental retardation of unknown etiology that would benefit from the treatment is important.

10.9.3 ANEXO I - * Apresentações de Trabalhos em Congressos e Simpósios

1- PATRICIA PONTES CRUZ, KRYSNA PIRES LESSA, INGRID LORENA DA SILVA GOMES, WILLIAN DE OLIVEIRA SILVA CERQUEIRA, MARIA EFIGENIA DE QUEIROZ LEITE, NEY CRISTIAN BOA SORTE, EMILIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAUJO LEÃO. *Spastic diplegia progressive: hyperargininemia (case report)*. 2014. (Apresentação de Trabalho/ Congresso Brasileiro de Neurologia).

2- INGRID LORENA DA SILVA GOMES, NEY CRISTIAN BOA SORTE, MARIA EFIGENIA DE QUEIROZ LEITE, WILLIAN DE OLIVEIRA SILVA CERQUEIRA, PATRICIA PONTES CRUZ, KRYSNA PIRES LESSA, EMILIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAUJO LEÃO. *Nonketotic hyperglycinemia: a severe form of neonatal encephalopathy*. 2014. (Apresentação de Trabalho/ Congresso Brasileiro de Neurologia).

3- MARCELA VAZ-DE-CARVALHO, EVELINE BISPO, MARIA EFIGENIA DE QUEIROZ LEITE, BÁRBARA KRAYCHETE, NEY BOA SORTE. *Prevalência de anemias carenciais em pacientes fenilcetonúricos acompanhados no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia*. 2013. (Apresentação de Trabalho/ Congresso Baiano de Pediatria).

4- EVELINE BISPO, MARCELA VAZ-DE-CARVALHO, MARIA EFIGENIA DE QUEIROZ LEITE, BÁRBARA KRAYCHETE, NEY BOA SORTE. *Avaliação do perfil lipídico de pacientes com fenilcetonúricos submetidos à dieta de restrição protéica, acompanhados no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia*. 2013. (Apresentação de Trabalho/ Congresso Baiano de Pediatria).

5 - HUGO COSTA-RIBEIRO, EFIGÊNIA LEITE, JOHN LASEKAN, GERALDINE BAGGS, TEREZA RIBEIRO, MARIANA PONTES, ÂNGELA MATTOS: *Calcium Absorption And Retention, And Gastrointestinal Tolerance In Brazilian Term Infants Fed Milk-Based Formulas With And Without palm-olein*. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso Internacional).

6 – LAURA COSTA MENEZES, MARIA EFIGENIA DE QUEIROZ LEITE, ERIC LEVI DA PAIXÃO, ZENI DRUBI NOGUEIRA, NEY BOA SORTE. *Avaliação antropométrica e do perfil lipídico de pacientes com fenilcetonúria em dieta de isenção de proteínas de alto valor biológico (AVB), acompanhados no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia-Brasil*. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso de Nutrologia Pediátrica).

7- ERIC LEVI DA PAIXÃO, MARIA EFIGENIA DE QUEIROZ LEITE, LAURA COSTA MENEZES, ZENI DRUBI NOGUEIRA, NEY BOA SORTE. *Avaliação da prevalência de anemia ferropriva e consumo de ferro em pacientes fenilcetonúricos de um Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da cidade de Salvador, Bahia-Brasil*. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso de Nutrologia Pediátrica).

8 - RIBEIRO, T.C. M.; LEITE, M. E. Q; PONTES, M.; MENDES, PS Almeida; MENDES, Carlos Maurício Cardeal; RIBEIRO JR, H.C. *Avaliação da eficácia e tolerância de uma fórmula infantil de seguimento com adição de prebióticos em crianças de uma creche em Salvador/Ba/Brasil*. 2010. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

9 - ALMEIDA, Patrícia Silva de; MENDES, Carlos Maurício Cardeal ; RIBEIRO, T.C. M.; MATTOS, Ângela P; BOA-SORTE, N.; LEITE, M. E. Q ; GODOY, C.; ALMEIDA, Indhira R; RIBEIRO JR, H.C. *Comparação de métodos de terapia de reidratação oral em crianças internadas com diarreia aguda*. 2010 (Apresentação de Trabalho/Simpósio).