



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



THAMI TUPINÁ DE ALCANTARA

**TRÂNSITO INTESTINAL DE CRIANÇAS SAUDÁVEIS EM USO DE
FÓRMULAS INFANTIS COM DIFERENTES COMBINAÇÕES DE
GORDURA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador

2014

THAMI TUPINÁ DE ALCANTARA

**TRÂNSITO INTESTINAL DE CRIANÇAS SAUDÁVEIS EM USO DE
FÓRMULAS INFANTIS COM DIFERENTES COMBINAÇÕES DE
GORDURA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

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 Mestre em Medicina e Saúde.

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

Salvador

2014

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Saúde, SIBI - UFBA.

A347 Alcantara, Thami Tupiná de

Trânsito intestinal de crianças saudáveis em uso de fórmulas infantis com diferentes combinações de gordura: um ensaio clínico randomizado / Thami Tupiná de Alcantara. – Salvador, 2014.

77f.

Orientador: Prof. Dr. Hugo da Costa Ribeiro Júnior.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.
Faculdade de Medicina da Bahia, 2014.

1. Intestinos. 2. Gorduras. 3. Crianças. 4. Saúde. I. Ribeiro Júnior, Hugo da Costa. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.34-053.2

COMISSÃO EXAMINADORA

**Carlos Maurício Cardeal Mendes – Doutor
Universidade Federal da Bahia**

**Ângela Peixoto de Mattos – Doutora
Universidade Federal da Bahia**

**Tereza Cristina Medrado Ribeiro – Doutora
Universidade Federal da Bahia**

A minha Família.

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente pela saúde, força de vontade e determinação que a mim foi concedida.

Ao meu Pai Artênio de Alcantara, pelo incentivo e apoio.

A minha mãe Zilma Tupiná e Tia Sonha Almeida “in memória” por olharem por mim de onde quer que elas estejam.

A minhas irmãs, em especial, Aramis Tupiná por me apoiar desde o início dessa jornada e Uila Alcantara por me ajudar nos momentos de necessidade.

A minha Tia Zineide Tupiná pelo apoio incondicional e pelo seu amor.

Ao meu orientador Profº Drº Hugo da Costa pela oportunidade, ensinamento e exemplo de amor à pesquisa.

Ao Profº Drº Maurício Cardeal pelo apoio, disposição e momentos de reflexões que ajudaram a nortear o meu caminho.

A minha família e amigos pelos momentos de descontração e cumplicidade.

Às minhas amigas e colegas de trabalho Francine Paixão e Cíntia Fraga pelo companheirismo, apoio e incentivo.

A Efigênia Leite pelo apoio e presteza.

A “capoeira”, por me oferecer paz, alegria e serenidade.

Não ganhe o mundo e perca sua alma; sabedoria é melhor que prata e ouro.
(Bob Marley)

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGCL	Ácido Graxo Saturado de Cadeia Longa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	Ácido Palmítico
FD&C Blue	Azul Brilhante
CSR	Carga de Sóluto Renal
CHF	Hidrolisado à Base de Caseína
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DTA	Doenças Transmitidas por Alimentos
EBFF	Escala Bristol de Forma Fecal
FED	Distúrbios da Evacuação de Fezes
IBFAN	<i>International Baby Food Action Network</i>
IBS	Síndrome do Intestino Irritável
MS	Ministério da Saúde
NCAL	Norma para Comercialização de Alimentos para Lactentes
OCTT	Tempo de Trânsito Orocecal
OPM	Óleo de Palma
OP	Oleína de Palma
PCDAI	Doença Pediátrica de Crohn
PEG	Polietilenoglicol
PROCON	Promotoria de Defesa do Consumidor
SPF	Fórmulas com base em Proteína de Soja
STC	Constipação De Trânsito Lento
TAGs	Triacilglicerídeos
TTC	Tempo de Trânsito Colônico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição e Ponto de Fusão do óleo de palma e suas respectivas frações	13
Tabela 2 - Composição do óleo de palma e oleína de palma	13
Tabela 3 - Resultados encontrados para TTC em diferentes publicações	33
Tabela 4 - Composição aproximada da fórmula em estudo (por 100g de pó).....	43
Tabela 5. Ingestão da fórmula, frequência de evacuações e características das fezes*47	
Tabela 6 - Análise do tempo do trânsito intestinal - Período I e II – 1º marcador.....	49
Tabela 7 - Análise do tempo de trânsito intestinal - Período I e II – 2º marcador.....	50

SUMÁRIO

1 RESUMO	10
2. ABSTRACT	11
3. INTRODUÇÃO	12
4. OBJETIVOS	13
5. MÉTODOS	41
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
7.CONCLUSÕES	51
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
9. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS	55
10. REFERÊNCIAS	56
11. ANEXOS	63
11.1 ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	63
11.2 ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	66

1. RESUMO

TRÂNSITO INTESTINAL DE CRIANÇAS SAUDÁVEIS EM USO DE FÓRMULAS INFANTIS COM DIFERENTES COMBINAÇÕES DE GORDURA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Objetivo principal dessa dissertação de mestrado foi avaliar o trânsito intestinal de crianças saudáveis em uso de fórmulas infantis com diferentes combinações de gordura. Foi conduzida a pesquisa com a seguinte abordagem metodológica: ensaio clínico, cego, controlado, cruzado e randomizado, de balanço metabólico. A amostra da população foi de lactentes saudáveis com 84 e 156 ± 3 dias de idade que frequentavam a creche selecionada para a pesquisa. Foram randomizados 17 lactentes (grupo com 8 e o outro com 9). O tempo de trânsito Intestinal foi investigado através do marcador azul brilhante (corante alimentar artificial). O corante foi acrescido na primeira mamadeira (dia 1) e na última mamadeira da fase metabólica (dia 4), em ambos períodos do estudo. Foi medido em horas o tempo em que o lactente ingeriu a primeira (1º dia) e a última (4º dia) mamadeira com a fórmula acrescida do marcador. Os resultados demonstraram que houve uma média de fezes mais amolecidas em crianças que fizeram uso de fórmula sem oleína de palma comparado a fórmula com oleína de palma ($p < 0,001$). Entretanto, a diferença do tempo de trânsito intestinal entre os 2 grupos não foi estatisticamente significativa (período I, $p=0.325$ e período II, $p=0.685$) para o 1º marcador e para o 2º marcador (período I, $p=0.234$ e período II, $p=0.282$). O azul brilhante mostrou ser um bom marcador de tempo trânsito intestinal em lactentes, podendo ser usado de forma segura para avaliar impacto de terapias que interferem nesta variável.

Palavras- chave: Trânsito intestinal; oleína de palma; fórmula infantil; corante azul brilhante.

2. ABSTRACT

INTESTINAL TRANSIT IN HEALTHY CHILDREN OF USE OF INFANTS FORMULAS WITH DIFFERENT COMBINATION OF FAT: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Main objective of this dissertation was to evaluate intestinal transit in healthy children using infant formulas with different combinations of fat. Research was conducted with the following methodological approach: a controlled, crossover, randomized clinical metabolic balance, blind test. The sample population of healthy infants was 84 and 156 ± 3 days of age who attended daycare selected for the research. 17 infants were randomized (group 8 and the other 9). Intestinal transit time was investigated by bright blue marker (artificial food coloring). The dye was added in the first bottle (day 1) and last bottle of metabolic phase (day 4). This also happened during the two periods I and II. Was measured in hours the time in which the infant ingested the first (1st day) and the last (4th day) plus the bottle with the formula marker. The results showed that there was an average of more loose stools in children who used formula without palm olein compared to formula with palm olein ($p < 0.001$). However, the gastrointestinal transit time between the 2 groups were not statistically significant (periods I, $p=0.325$ e periods II, $p=0.685$) for the 1^o marker and the 2^o marker (periods I, $p=0.234$ e periods II, $p=0.282$). The bright blue dye shown to be a good and safer marker for intestinal transit and could potentially be used to evaluate the impact of therapies that interfere on this variable.

Keywords: Intestinal transit; palm olein; infant formula; brilliant blue dye.

3. INTRODUÇÃO

Estudos demonstram que o hábito alimentar tem importante papel no ritmo intestinal. Para o lactente o leite materno é o alimento preferencial, pois, além de fornecer energia e nutrientes tem papel fundamental na fisiologia infantil.

Apesar desta importância, existem situações onde o leite humano não está disponível e se faz necessário a introdução de fórmula infantil. As fórmulas infantis disponíveis em diferentes mercados em todo o mundo, apesar de sua grande similaridade, diferem na sua composição, incluindo diferentes combinações de gordura.

Estudos demonstraram que a gordura é significativamente menos absorvida a partir de fórmulas à base de proteína de leite contendo oleína de palma como fonte de gordura predominante (40-45% da gordura total) em comparação ao absorvido a partir de fórmulas semelhantes sem oleína de palma. Além disso, estudos relatam uma elevação na formação de fezes endurecidas, contendo sabões de cálcio, em lactentes alimentados com a fórmula contendo oleína de palma como óleo predominante em comparação a lactentes alimentados com qualquer uma das fórmulas semelhantes sem oleína ou leite humano. Foram relatadas também fezes mais duras em lactentes anteriormente alimentados com leite humano que mudaram para uma fórmula contendo oleína, bem como aqueles alimentados com tais fórmulas desde o nascimento em comparação a lactentes semelhantes alimentados com uma fórmula sem oleína. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo geral: avaliar o trânsito intestinal de crianças saudáveis em uso de fórmulas infantis com de diferentes combinações de gordura, uma contendo oleína de palma e a outra sem oleína de palma.

4. OBJETIVOS

Primário:

- Avaliar o trânsito intestinal de crianças saudáveis em uso de fórmulas infantis com diferentes combinações de gordura.

Secundários:

- Avaliar a influência da faixa etária da criança, consistência das fezes, frequência evacuatória e aceitação da fórmula em estudo, no trânsito intestinal das crianças participantes da pesquisa.

REVISÃO DA LITERATURA

Artigo de revisão

**TRÂNSITO INTESTINAL DE CRIANÇAS SAUDÁVEIS EM USO DE FÓRMULAS
INFANTIS COM DIFERENTES COMBINAÇÕES DE GORDURA: UM ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

**TRÂNSITO INTESTINAL DE CRIANÇAS SAUDÁVEIS EM USO DE FÓRMULAS
INFANTIS COM DIFERENTES COMBINAÇÕES DE GORDURA: UM ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

**INTESTINAL TRANSIT IN HEALTHY CHILDREN OF USE OF INFANTS FORMULAS
WITH DIFFERENT COMBINATION OF FAT: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**

Thami T. de Alcantara^{1,2}, Hugo da C. Ribeiro Jr^{1,2}

- 1- Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde – Universidade Federal da Bahia;
- 2- Centro de Pesquisa Fima Lifshitz – Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia.

Endereço para correspondência:

Thami Tupiná de Alcantara (thami_enf@hotmail.com)

Centro de Pesquisa Fima Lifshitz (CPFL) – UFBA

Rua Padre Feijó, 29, 3º Andar, Canela, Salvador, Bahia, Brasil – 40110170

Telefone: +55 (71) 32838352

RESUMO

O óleo de palma (OPM) e seu derivado, oleína de palma (OP), são incluídos na combinação de gorduras da maioria das fórmulas para lactentes globalmente. Estes óleos fornecem o ácido graxo saturado de cadeia longa (AGCL), ácido palmítico (AP), para mimetizar a quantidade relativa de AP no leite humano. O objetivo do estudo foi avaliar o trânsito intestinal de lactentes saudáveis em uso de duas fórmulas com diferentes combinações de gordura. Trata-se de um ensaio clínico, cego, controlado, cruzado e randomizado, de balanço metabólico. A amostra da população foi de lactentes saudáveis com 84 à 153 ± 3 dias de idade que freqüentavam a creche selecionada para a pesquisa. Foram randomizados 17 lactentes (grupo com 8 e o outro com 9). O tempo de trânsito intestinal foi investigado através do marcador azul brilhante (corante alimentar artificial). O corante foi acrescido na primeira mamadeira (dia 1) e na última mamadeira da fase metabólica (dia 4). Isso aconteceu igualmente nos dois períodos, I e II. Foi medido em horas o tempo em que o lactente ingeriu a primeira (1º dia) e a última (4º dia) mamadeira com a fórmula acrescida do marcador. Os resultados demonstraram que houve uma média de fezes mais amolecidas em crianças que fizeram uso de fórmula sem oleína de palma comparado a fórmula com oleína de palma ($p < 0,001$). Entretanto, a diferença do tempo de trânsito intestinal entre os 2 grupos não foi estatisticamente significativa (período I, $p=0.325$ e período II, $p=0.685$) para o 1º marcador e para o 2º marcador (período I, $p=0.234$ e período II, $p=0.282$). O azul brilhante mostrou ser um bom marcador de tempo trânsito intestinal em lactentes, podendo ser usado de forma segura para avaliar impacto de terapias que interferem nesta variável.

Palavras-chaves: Trânsito intestinal; oleína de palma; fórmula infantil; corante azul brilhante.

ABSTRACT

The Palm Oil (OPM) and its derivative, palm olein (PO) , are included in the mix of fats of most infant formulas globally . These oils provide long chain saturated (LCFA) fatty acid, palmitic acid (PA), to mimic the relative amount of AP in human milk. The aim of the study was to evaluate intestinal transit in healthy infants using two formulas with different combinations of fat. This is a Clinical Trial , blinded , controlled, crossover , randomized , metabolic balance of the sample population were healthy infants of 84 and 156 ± 3 days of age who attended daycare selected for the research . 17 infants were randomized (group 8 and the other 9). The intestinal transit time was investigated by marker Brilliant Blue (artificial food coloring). The dye was added in the first bottle (day 1) and last bottle of metabolic phase (day 4). This also happened during the two periods I and II . Was measured in hours the time in which the infant ingested the first (1 st day) and the last (4th day) plus the bottle with the formula marker. The results showed that there was an average of more loose stools in children who used formula without palm olein compared to formula with palm olein ($p < 0.001$). However, the gastrointestinal transit time between the 2 groups were not statistically significant (periods I, $p=0.325$ e periods II, $p=0.685$) for the 1^o marker and the 2^o marker (periods I, $p=0.234$ e periods II, $p=0.282$). The bright blue dye shown to be a good and safer marker for intestinal transit and could potentially be used to evaluate the impact of therapies that interfere on this variable.

Keywords: Intestinal transit; palm olein; infant formula; brilliant blue dye.

INTRODUÇÃO

CONSIDERAÇÕES SOBRE AS FÓRMULAS INFANTIS

De acordo com Santos (2009), as melhores opções de substituto do leite materno são as fórmulas infantis, que, quando preparadas sob condições de higiene, podem ser utilizadas para alimentar crianças na impossibilidade do aleitamento materno. Fórmulas infantis foram produzidas e formuladas para satisfazer as necessidades nutricionais das crianças em geral, recém-nascidos saudáveis, com doenças gastrointestinais e com baixo peso, dentre outras patologias. Devido à variação dos nutrientes nas fórmulas, como a soja e o leite de vaca, estabeleceu-se que estas devem apresentar níveis similares de nutrientes aos apresentados pelo leite materno.

De acordo com a legislação vigente no País, existem duas classificações para as fórmulas infantis. Considera-se fórmula infantil para lactentes o produto em forma líquida ou em pó, destinado à alimentação de lactentes, sob prescrição, em substituição total ou parcial ao leite humano, para satisfação das necessidades nutricionais desse grupo etário. Excetua-se as fórmulas destinadas a satisfazer necessidades dietoterápicas específicas. Considera-se fórmula infantil de seguimento o produto em forma líquida ou em pó utilizado como substituto do leite materno a partir do sexto mês, quando indicado, e para crianças de primeira infância.

OS CONSTITUINTES DA FÓRMULA INFANTIL

Leite de vaca

De acordo com Santos *et al.* (2009), as fórmulas infantis comumente comercializadas possuem como matéria-prima básica o leite de vaca. Como este não é apropriado para o recém-nascido humano, ele necessita passar por processos de manufatura para se tornar mais digerível e absorvível. Um dado interessante a ser observado é que a osmolaridade do leite de vaca é de 22%, maior do que a osmolaridade do leite humano devido ao maior teor de proteínas e minerais, o que aumenta a carga renal de solutos em 280%. Esta característica obriga à maior diluição do leite de vaca. A maioria das fórmulas do leite engloba: lactose, sacarose, xarope de milho frutose e pó maltose-dextrina, e outras acrescentam amido de diferentes fontes.

De acordo com Weffort (2012), a osmolaridade ideal de uma fórmula para lactentes é a mesma do leite materno (277 mOsm a 303 mOsm/L) ou da plasmática (275 mOsm a 325 mOsm/L). A Academia Americana de Pediatria recomenda que fórmulas infantis tenham osmolaridade menor do que 460 mOsm/L. As fórmulas hipertônicas podem levar ao retardo do esvaziamento gástrico, náuseas, vômitos, diarreia osmótica e desidratação, além de favorecerem o desenvolvimento de enterocolite necrosante em neonatos.

Carga de soluto renal: a carga de soluto renal (CSR) é a medida da concentração das partículas de uma solução que o rim deve excretar. Quanto maior a CSR maior a exigência sobre a função renal. As variáveis que interferem neste processo são: sódio (Na), potássio (K), cloreto (Cl) e a carga de proteína (ureia). Admite-se que 1 mEq de cada um desses íons equivale a 1 mOsm/l e 1g de proteína equivale a 4 mOsm/l. A CSR corresponde ao somatório dos valores obtidos e tem importante repercussão nas necessidades hídricas. $CSR (mOsm) = [proteína (g) \times 4] + [Na (mEq) + K (mEq) + Cl (mEq)]$ (WEFFORT, 2012).

De acordo com Noronha (1994), o leite de vaca é a fonte proteica mais utilizada nas fórmulas infantis, sendo a de maior aceitabilidade. Embora a quantidade de ferro no

leite da vaca seja semelhante ao teor de ferro presente no leite humano, o leite de vaca não possui o ferro na forma heme, que é mais bem absorvido pelo organismo.

Assim, compreende-se que o leite de vaca “in natura” é inadequado para alimentação do lactente. Alguns fatores se destacam, quais sejam: baixa quantidade de ferro, perfil aminoácido inadequado, alta taxa de proteínas e alta carga de solutos, que requer trabalho renal extra.

De acordo com Noronha (1994), as quantidades de aminoácidos essenciais do leite de vaca, à exceção do triptofano e treonina, são superiores às do leite humano em até 55%. A toxicidade de certos aminoácidos não está clara, mas há relação da hiperfenilalaninemia e hipermetioninemia com retardo mental e alterações neurológicas. Neste sentido, para compor a fórmula infantil o leite de vaca deve sofrer alterações quantitativas nas taxas de proteínas, lipídios, hidratos de carbono e minerais, assim como um incremento nas quantidades de vitaminas e elementos traço. Também, serem modificados qualitativamente os lipídios e a fração proteica.

A gordura e o cálcio

Estudos realizados por Ostrom *et al.* (2002) mostram uma comparação entre a absorção da gordura e de cálcio em bebês saudáveis, bebês alimentados com hidrolisado à base de caseína (CHF) e proteína de soja, com base em fórmulas (SPF) infantis com ou sem oleína de palma (OP). Estudos anteriores relataram que a oleína de palma reduziu significativamente a absorção de gordura e cálcio em fórmulas à base de leite de vaca, em que a maior parte do cálcio é inerente à proteína do leite. Em ambos SPF e CHF virtualmente todo o cálcio é adicionado como sais de cálcio. Os autores realizaram um cruzamento entre dados encontrados em recém-nascidos. O estudo avaliou 10 lactentes alimentados com CHF comercialmente disponíveis com ou sem OP, e outro estudo avaliou 12 bebês alimentados com SPF comercialmente disponíveis com ou sem OP. A gordura e a absorção de cálcio foram determinadas com base no peso da ingestão de fórmula, em peso, de fezes, e cálcio medido e gordura na fórmula e fezes (Ostrom *et al.* 2002).

Como resultado, foi verificado que a ingestão de gordura e a ingestão de cálcio não diferiram entre os grupos alimentados com ICC. No entanto a absorção de cálcio e gordura era menor, $41 \pm 6\%$ (média \pm SEM) e $92,0 \pm 0,8\%$, respectivamente, quando alimentados com CHF com OP em comparação com $66 \pm 5\%$ e $96,6 \pm 1,1\%$, respectivamente, quando alimentados com CHF sem PO ($p < 0,01$). Para os bebês alimentados com SPF a gordura e ingestão de cálcio não diferiram entre os grupos de alimentação. A média de absorção de cálcio também foi significativamente menor quando os bebês foram alimentados com SPF PO, $22 \pm 3\%$, do que quando alimentados com SPF sem OP, $37 \pm 4\%$ ($p < 0,05$). A absorção de gordura não diferiu entre os dois SPF. Este estudo demonstra que a OP, como a gordura predominante, está associada à absorção significativamente menor de cálcio a partir de fórmulas infantis em que os sais de cálcio são a fonte de cálcio (Ostrom *et al.* 2002).

Óleos vegetais

Devido à adição de óleos vegetais, objetivando o aumento dos ácidos graxos essenciais ao leite desnatado, as fórmulas apresentam alta razão de ácidos graxos poliinsaturados/ácidos graxos saturados e pouco ou nenhum colesterol. Então, os ácidos graxos do leite da vaca foram, em grande parte, removidos e substituídos por ácidos graxos mono e poliinsaturados (ESCOLBAR *et al.*, 2002 *apud* SANTOS, 2009). Mais recentemente, o aminoácido taurina, presente no leite humano e ausente no leite de vaca, tem sido adicionado a algumas fórmulas, por sua importância na formação do cérebro e da retina. As concentrações minerais presentes no leite de vaca foram reduzidas atingindo níveis semelhantes aos do leite materno. Foram também acrescentadas múltiplas vitaminas para satisfazer às necessidades nutricionais dos recém-nascidos. Dos minerais em excesso no leite de vaca, o sódio apresenta-se em quantidade três vezes superior à do leite humano. Além da correção pela diluição, a exemplo das proteínas, também ocorre desmineralização parcial.

ÓLEOS DERIVADOS DO FRUTO DE PALMA

A palma pertence ao gênero *Elaeis*, é um cultivo perene, o qual começa a produzir frutos a partir de 3 anos depois de semeada. Tem uma vida econômica entre 20 a 30 anos. O gênero *Elaeis* compreende duas espécies *E. guineensis* e *E. oleifera* (SUDRAM). O óleo de palma é o segundo óleo vegetal mais importante do mundo (BABICZ, 2009; NUNES *et al.*, 2012).

Atualmente, a maior produção do óleo de palma no mundo vem do Sudeste da Ásia, em particular Malásia e Indonésia. Como em todos os óleos, os triacilglicerídeos (TAGs) são os maiores constituintes do óleo de palma. Aproximadamente 95% do óleo de palma consistem de uma mistura de TAGs, isto é, moléculas de glicerol, cada uma ligada com três ácidos graxos (BABICZ, 2009; INSUMOS, 2012).

Durante a extração do óleo do mesocarpo a hidrofobicidade dos TAGs atrai outros componentes celulares solúveis. O uso de diacilglicerol ao invés de triacilglicerol presente em óleos e gorduras vegetais começou na década de 80. Seu uso foi baseado em dois importantes benefícios à saúde: o primeiro refere-se à supressão da elevação pós-prandial dos triglicerídeos no soro e a segunda é a supressão do acúmulo de gordura corpórea (BABICZ, 2009; REMÉDIOS *et al.*, 2006).

Analisando, por exemplo, o leite maduro, o ácido palmítico é o ácido graxo saturado predominante, constituindo 20-25% dos ácidos graxos, sendo 70-75% esterificado na posição sn-2 dos triacilgliceróis. Em contrapartida, o ácido palmítico presente nos óleos vegetais, largamente utilizados para a produção de fórmulas infantis (SILVA; GIOIELLO, 2009; LOPES; VICTORIA, 2008; LEÃO, 2007; ANSARI, 2001), é esterificado predominantemente nas posições sn-1 e sn-3, sendo que a posição sn-2 é principalmente ocupada pelos ácidos graxos insaturados.

A explicação para a esterificação preferencial do ácido palmítico na posição sn-2 nos triacilgliceróis do leite humano durante a síntese na glândula mamária ainda é incerta (SILVA; GIOIELLO, 2009). Entretanto sabe-se que a lipase pancreática hidrolisa seletivamente os ácidos graxos das posições sn-1 e sn-3, produzindo ácidos graxos livres e 2-monoacilgliceróis, sendo que o 2-palmitoilglicerol é mais bem absorvido que o ácido palmítico na sua forma livre, que tende a formar no pH alcalino do intestino

delgado sabões insolúveis com cátions como o cálcio e o magnésio. Os ácidos graxos de cadeia curta e os de 18 carbonos, como o oleico e o linoleico, são bem absorvidos na forma de ácidos graxos livres (SILVA; GIOIELLO, 2009).

A combinação de ácidos graxos que formam os triacilgliceróis do leite humano mantém o ponto de fusão abaixo dos 38 °C, ao passo que o ponto de fusão do ácido palmítico na forma livre é de 61-65 °C, sendo muito superior ao da temperatura corporal e explicando sua baixa absorção na forma livre (CLARO; GIOIELLO, 2009).

A oleína de palma (OP) é a fração líquida do azeite de palma com aplicação especial na indústria de alimentos (BABICZ, 2009; NUNES *et al.*, 2012); ela possui propriedades físicas que diferem apreciavelmente do azeite e tem uma composição mais reduzida de triglicerídeos, misturando-se facilmente a qualquer outro azeite de uma oleaginosa. Em sua composição química a OP apresenta majoritariamente ácidos graxos saturados, como o ácido palmítico (35±5%), insaturados de cadeias longas como o ácido oleico (48,5±3%) e o ácido linoleico (11±2%). Ainda na composição, dados coletados na literatura indicam a presença de antioxidantes naturais e carotenoides em quantidades muito pequenas, mas estas assinaturas não são facilmente observadas nos espectros UV-VIS da OP.

Ressalta-se que o óleo de palma não é comum entre os óleos vegetais, pois possui alto nível de ácido palmítico; contém uma quantidade significativa de glicerídeos simples tri-saturados, a tripalmitina, e um alto nível de glicerídeos (BABICZ, 2009). Quando uma gordura líquida é esfriada, forma-se um sólido cristalino; sua composição e rendimento são determinados pela temperatura final do óleo. Na teoria, é impossível separar nitidamente estes glicerídeos do resto dos glicerídeos. Existem duas razões para isto: (1) a formação de soluções sólidas e (2) o problema de arrastamento (BABICZ, 2009; GRIMALDI *et al.*, 2005).

A formação de soluções sólidas como solubilidade ideal. Uma plotagem da solubilidade de tripalmitina em 2-óleo-dipalmitina. Em todas as temperaturas a solubilidade atual é mais alta do que a solubilidade ideal e a fase sólida resultante que cristaliza é composta não somente por tripalmitina, mas por uma solução sólida de tripalmitina e 2-óleo-dipalmitina (BABICZ, 2009).

A composição do óleo de palma e suas principais frações são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Composição e Ponto de Fusão do óleo de palma e suas respectivas frações

Produto	Ácido graxo (Wt %)				SMP (°C)
	16:0	18:0	18:1	18:2	
Óleo de Palma	44,1	4,4	39,0	10,6	36,7
Oleína de Palma	40,9	4,2	41,5	11,6	21,5
Estearina de Palma	56,8	4,9	29,0	7,2	51,4

Fonte: Babicz (2009)

Nota: Produto de acordo com o número de átomos de carbono e seus respectivos pontos de fusão em graus célcus.

Já os triglicerídios do óleo de palma e oleína de palma estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 - Composição do óleo de palma e oleína de palma

Triglicerídeos	Óleo de Palma	Oleína de Palma
SSS (principalmente PPP)	8	0,5
SUS (principalmente POP)	50	48
SUU (principalmente POO)	37	44
UUU	5	7
Valor de iodo	51-53	57-58

Fonte: Babicz (2009)

Nota: A abreviação S é utilizada para um resíduo de ácido graxo saturado com 16 a 24 átomos de carbono e a abreviação U para um resíduo de ácido graxo insaturado com pelo menos 18 átomos de carbono. Assim, por exemplo, um triglicerídeo puro contendo resíduos de 3 ácidos graxos saturados é anotado como SSS (ou S3) e um triglicerídeo com ácidos graxos saturados nas posições 1 e 3 e um ácido graxo insaturado na posição 2 será denominado SUS. S2U se refere a uma combinação de SSU e SUS, e SU2 a uma combinação de SUU e USU.

Nelson *et al.* (1998) analisaram a hipótese da inclusão da oleína de palma nas fórmulas infantis observando se ela contribui na diminuição da absorção de gordura e cálcio. A fórmula de oleína de palma continha (45% de gordura), além de óleos de coco, soja e girassol oleico elevado (20%, 20%, e 15%, respectivamente); a fórmula HOS continha alto teor de óleo de cártamo (42%), além de óleos de coco e de soja (30% e

28%, respectivamente) e não oleína de palma. Os níveis de gordura e de cálcio nas duas fórmulas foram semelhantes.

Neste estudo de desenho cruzado, foi analisada a absorção de cálcio e gordura em 10 crianças normais com idade variando de 22 a 192 dias. Em três lactentes foram realizados exames completos de urina e fezes, enquanto que em sete lactentes foram recolhidos parte em casa, resultando em separação incompleta de urina e fezes. Analisando os resultados, verificou-se que a média (+/- SD) da excreção fecal de gordura foi maior quando usada a Fórmula com OP. Daí a porcentagem (%) de absorção de gordura foi menor com PO do que com HOS (90,0 +/- 6,4 vs 98,5 +/- 0,6% do consumo; $p < 0,01$). (NELSON et al, 1998).

A diferença na absorção por cento de gordura foi explicada pela significativa ($p < 0,05$) menor absorção % de ácido palmítico (16:0) e (18:0) esteárico ácidos quando foi alimento com a Fórmula OP do que quando alimentado com a fórmula HOS. A excreção fecal de cálcio foi maior com a Fórmula OP do que com a Fórmula HOS (53,4 +/- 12,0 vs 37,4 +/- 14,9 mg/kg/dia, $p < 0,01$), e, portanto, a absorção de cálcio% foi menor com a Fórmula com PO do que com a Fórmula HOS (37,5 +/- 11,5 vs 57,4 +/- 14,9%, $p < 0,001$). Os dados do estudo revelaram que a absorção de gordura e de cálcio por crianças normais é menor quando a fórmula contém oleína de palma fornecendo uma proporção substancial de gordura do que quando a fórmula não contém oleína de palma. (NELSON et al, 1998).

CONSTIPAÇÃO INTESTINAL E O TEMPO DE TRÂNSITO INTESTINAL

Em 1984 a Sociedade Paulista de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição definiu constipação como uma síndrome que consiste na eliminação, com esforço, de fezes ressecadas ou de consistência aumentada, independentemente do intervalo de tempo entre as evacuações (SPGPN, 1994). Mais recentemente, a Sociedade Americana de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição definiu constipação como sendo retardo ou dificuldade nas defecações, presente por duas ou mais semanas, e suficiente para causar desconforto significativo para o paciente. Entretanto esta definição não parece ter valor operacional nem para os pacientes atendidos em

serviços especializados, nem para a identificação de pacientes com constipação na comunidade (BAKER *et al.*, 1999 *apud* MORAIS; MAFFEI, 2000).

Autores como Lembo e Camilleri (2003) e Cook *et al.* (2009) consideram a constipação uma doença ou desordem funcional, isto é, aquela em que não é possível identificar causa estrutural ou metabólica. A partir do estudo do tempo de trânsito intestinal ela tem sido classificada em três grupos, aquele em que o tempo de trânsito é normal, outro com tempo lento e o terceiro em que a dificuldade se concentra no segmento anorretal, rotulado de distúrbio defecatório ou obstrução de saída. Segundo estes mesmos autores, o tipo mais frequente é o trânsito normal, seguido da obstrução de saída e, por último, o trânsito lento.

A evidência atual para constipação sugere que o esforço para defecar e a consistência (forma) das fezes são mais importantes. A consistência das fezes, classificada pela Escala Bristol de Forma Fecal (EBFF), adiciona uma dimensão objetiva de suas formas, e correlaciona-se bem com o tempo de trânsito (HEATON; O'DONNELL, 1994). A EBFF faz parte dos critérios de Roma III, para o reconhecimento da Síndrome do Intestino irritável com constipação, bem como apoia o reconhecimento da constipação funcional (LONGSTRETH *et al.*, 2006). Desta forma, os critérios de Roma III para "constipação" incluem os parâmetros de forma das fezes, bem como frequência e esforço.

Com o objetivo de avaliar o tempo de trânsito intestinal em crianças com constipação crônica funcional, autores realizaram um estudo incluindo paciente com idade entre 3 e 13 anos sendo 34 pacientes com constipação crônica funcional e 15 controles sem constipação. O tempo de trânsito foi avaliado através do teste do hidrogênio expirado após ingestão de lactulose e após uma refeição padrão de feijão cozido. O estudo mostrou que a excreção de hidrogênio no ar após um teste de refeição de feijão atrasou o tempo de trânsito oro-cecal em crianças com constipação crônica com o tempo de trânsito total, anormal (SOARES *et al.*, 2005).

Em um grupo de trabalho internacional os autores consideraram que a constipação é um sintoma definido pela ocorrência de qualquer uma das seguintes manifestações, independentemente do intervalo entre as evacuações: eliminação de fezes duras, em cíbalos, na forma de seixos ou cilíndricas com rachaduras, dificuldade

ou dor para evacuar, eliminação esporádica de fezes muito volumosas que entopem o vaso sanitário ou frequência de evacuações inferior a 3 por semana, exceto em crianças em aleitamento natural exclusivo. Em alguns casos, a constipação crônica pode ser reconhecida a partir das suas complicações, principalmente o escape fecal e a dor abdominal recorrente. Crianças maiores e adolescentes podem mencionar a sensação de esvaziamento retal incompleto após as evacuações ou, ainda, desistências frequentes quando tentam defecar (MORAIS; MAFFEI, 2000).

A constipação intestinal é uma das mais prevalentes queixas na clínica gastroenterológica e é responsável por cerca de 2,5 milhões de consultas por ano nos EUA (LEÃO, 2007; LOPES, 2008). Na maioria dos casos a constipação é determinada por vários fatores e os resultados das abordagens terapêuticas disponíveis para essa condição são frequentemente insatisfatórios (LEÃO, 2007).

Gotze e Ptok (1992) realizaram um estudo através do qual, investigou o Tempo de trânsito Orocecal (OCTT), utilizando o teste do hidrogênio expirado lactulose em 16 pacientes com idade 10-19 anos os quais tinham doença de Crohn ativa. A atividade da doença foi avaliada pelo índice de atividade doença de Crohn pediátrico (PCDAI). O Tempo de trânsito Orocecal foi prolongado em todos os pacientes em relação aos controles saudáveis pareados por idade. O índice de atividade da doença de Crohn pediátrico foi aumentado, indicando doença moderada a grave em todos os pacientes. Foi observada uma estreita correlação entre o Tempo de trânsito Orocecal e o índice de atividade da doença de Crohn pediátrico (Spearman $r = 0,90$). Após a terapia nutricional com uma dieta semielementar durante um período de seis semanas tanto o OCTT quanto o PCDAI diminuíram. O OCTT e o PCDAI se normalizaram em 4/12 pacientes, respectivamente. Com estes achados, os autores concluíram que o OCTT fornece um método sensível, não invasivo para as investigações de avaliação e acompanhamento em pacientes com doença de Crohn.

Em uma interessante investigação, Soares *et al.* (2009) avaliaram o efeito do tratamento convencional da constipação crônica funcional no tempo de trânsito colônico total e segmentar e no tempo de trânsito orocecal. Foram incluídos 34 pacientes com constipação funcional atendido consecutivamente em ambulatório especializado. O tempo de trânsito colônico total e segmentar foi avaliado com marcadores radiopacos.

O tempo de trânsito orocecal da lactulose e do feijão foi avaliado com teste do hidrogênio no ar expirado. O tratamento constou de desimpactação, orientações gerais e de consumo de dieta rica em fibra alimentar e administração de óleo mineral.

Na admissão, dismotilidade colônica foi encontrada em 71,9% (23/32) dos pacientes. Todos os pacientes que realizaram corretamente o tratamento apresentaram melhora clínica na sexta semana do tratamento, quando 82,6% (19/23) daqueles com dismotilidade na admissão apresentaram normalização ou diminuição da gravidade no padrão de trânsito colônico. Observou-se redução do tempo de trânsito (medianas) entre a admissão e a oitava semana de tratamento: trânsito orocecal da lactulose (de 70 para 50 minutos, $p = 0,002$), orocecal do feijão (de 240 para 220 minutos, $p = 0,002$) e colônico total (de 69,5 para 37,0 horas, $p = 0,001$) (SOARES *et al.*, 2009).

A necessidade de uso de óleo mineral para controle da constipação aos 12 meses de tratamento associou-se com persistência de trânsito colônico total superior a 62 horas na oitava semana de tratamento ($p = 0,014$). O programa terapêutico convencional proporcionou bons resultados independentemente da presença ou não de dismotilidade colônica na admissão ao estudo. As anormalidades da motilidade digestiva na constipação funcional da criança podem apresentar reversibilidade e ser de natureza secundária (SOARES *et al.*, 2009).

Ainda se tratando de abordagem terapêutica para a constipação intestinal, as fibras alimentares são utilizadas como tratamento para esse distúrbio gastrointestinal. Conforme a literatura, os pacientes que têm constipação funcional e que não melhoram com suplementação de fibras dietéticas representam importante problema clínico (LOPES; VICTORIA, 2008; FELMER *et al.*, 2008; LEÃO, 2007).

Com o objetivo de avaliar se a suplementação de fibra é benéfica para o tratamento de crianças com constipação crônica idiopática, Castillejo *et al.* (2006), analisaram, em um estudo duplo cego randomizado, a eficácia de um suplemento de casca de cacau ricos em fibra alimentar em tempo de trânsito intestinal em crianças com constipação. O estudo foi dividido em dois grupos, um que ingeriu suplementação com casca de cacau e o grupo placebo. Ao analisar a evolução do intestinal tempo de trânsito ao longo do estudo, foram observadas diferenças significativas de tempo entre os grupos. As crianças que receberam suplementos de casca de cacau

tenderam a aumentar o número de movimentos intestinais por mais do que o das crianças do grupo de placebo. Observou-se também uma redução na porcentagem de pacientes que relataram fezes duras, sendo esta redução significativamente maior no grupo que recebeu a suplementação.

Lopes e Victoria (2008) avaliaram as relações entre as quantidades de fibras ingeridas, intensidade da constipação e o tempo de trânsito colônico em pacientes com constipação funcional. Foram avaliados 30 pacientes constipados funcionais, sem melhoras após suplementação dietética com fibras, e 18 pessoas controle, sadias, sem queixas digestivas, utilizando inquéritos individuais quanto à ingestão de fibras e a intensidade da constipação e, por meio da técnica dos marcadores radiopacos, o tempo de trânsito colônico, total e segmentar.

Durante o estudo, apesar da maior ingestão diária de fibras ($26,3 \pm 12,9$ g, constipados x $9,3 \pm 5,2$ g, controles), os sintomas da constipação mostraram-se intensos nos constipados (escore médio = $21,3 \pm 4,07$). O tempo normal para o trânsito colônico foi de 58,8h. O trânsito colônico total, em média, foi mais lento nos constipados ($41,0 \pm 22,8$ h, constipados x $21,8 \pm 18,5$ h, controles). Constipados com trânsito lento ($>58,8$ h) apresentaram inércia colônica (oito), obstrução de saída (um) e lentificação no cólon esquerdo (um). Constipados com trânsito normal ($<58,8$ h) apresentaram lentificações isoladas no cólon direito (nove), no cólon esquerdo (três) e no segmento retossigmoideano (oito) (LOPES; VICTORIA, 2008).

No estudo realizado por Lopes e Victoria (2008) observou-se que não houve correlação entre a quantidade ingerida de fibra, intensidade da constipação e tempo de trânsito colônico nos constipados funcionais. Permitindo afirmar, portanto, que em constipados funcionais a gravidade da constipação não depende apenas da ingestão de fibras, que, também, não é a única contributiva para as variações no tempo de trânsito colônico. Entretanto esta alternativa terapêutica permite diferenciar os pacientes normais dos constipados e que estes com trânsito alterado exigem abordagens diferentes da suplementação de fibras.

Para se realizar o procedimento de avaliação do tempo de trânsito colônico com o objetivo de determinar presença de alterações da motilidade colônica utilizando-se marcadores radiopacos é necessário, previamente, se fazer o esvaziamento do reto.

Inicialmente, é dada ao paciente uma cápsula contendo 24-25 marcadores, após é recomendável uma dieta rica em fibra e não devem ser usados laxantes, enemas ou medicamentos que alteram a motilidade intestinal (FELMER *et al.*, 2008).

No 5° e 7° dias é recomendável à realização de uma radiografia simples do abdome. Na presença de marcadores distribuídos de forma difusa pelo cólon e concentrados no cólon direito indica uma inércia colônica, e a acumulação de marcadores no retossigmoide sugere uma disfunção do assoalho pélvico. Nos transtornos que envolvem todo o trato gastrointestinal devem ser realizados exames complementares do trânsito do intestino delgado (FELMER *et al.*, 2008).

Observa-se no procedimento relatado que o método empregado envolve o uso de marcadores, bem como a exposição à radiação por meio das radiografias. Diferentemente de métodos mais simples, como o método do azul brilhante (corante alimentar), o qual, além de não necessitar expor o paciente a exames radiográficos, oferece outras vantagens, como o baixo custo. A exposição sobre o método azul brilhante, bem como suas aplicações, encontra-se exposta no item 2.8.

Ainda sobre a constipação, de acordo com Lopes e Victoria (2008), um fator importante da gênese da constipação funcional seria uma dieta pobre em fibras alimentares. Geralmente, seu tratamento clínico é bem-sucedido com a suplementação das fibras na dieta, de forma natural ou farmacológica.

Conforme a literatura pesquisada, um problema clínico importante se estabelece quando os pacientes constipados funcionais, após corrigirem adequadamente a ingestão de fibra para 20 a 30 g/dia, conforme recomendação preconizada como normal (BABICZ, 2009; NUNES *et al.*, 2012; INSUMOS, 2012; LOPES; VICTORIA, 2008) ou mesmo acima dela, mantêm-se constipados. Este grupo de pacientes, de difícil tratamento, tem sido alvo de estudos das funções motoras do cólon, pela determinação do tempo de trânsito colônico (TTC) (LOPES; VICTORIA, 2008).

As informações são poucas e controversas sobre o comportamento do TTC nos pacientes com constipação funcional (NUNES *et al.*, 2012; LOPES; VICTORIA, 2008), principalmente naqueles que não melhoram após a reposição adequada de fibra. Além disso, falta entendimento sobre o relacionamento entre a quantidade de ingestão das

fibras com o grau da intensidade da constipação e deste com os valores do TTC (LOPES; VICTORIA, 2008).

Não está claro, com os dados disponíveis, se o conteúdo de fibra da dieta contribui para os diferentes padrões de TTC (LOPES; VICTÓRIA, 2008). Não há relação entre a ingestão de fibras, o TTC total e segmentar e a intensidade de constipação nos pacientes constipados. A importância da lentificação em segmento isolado do cólon na constipação precisa ser mais bem avaliada (LOPES; VICTÓRIA, 2008; ALLENDE; GONZALEZ, 2004).

Guimarães, Goulart e Penna (2001) avaliaram a associação entre ingestão de fibra, o tempo de trânsito colônico e frequência das fezes. Pacientes com idades entre 4 a 14 anos foram submetidos à avaliação alimentar e para a medição do tempo de trânsito no cólon. A mediana da ingestão de fibra da amostra total foi de idade + 10,3 g/dia. Apenas 18,4% dos sujeitos apresentaram uma ingestão diária de fibras na dieta abaixo dos níveis recomendados pela Fundação Americana da Saúde. Neste grupo, a média de tempo de trânsito do cólon esquerdo foi menor do que no grupo com maior ingestão de fibra dietética (11 vs 17h, $P=0,067$).

A correlação entre frequência das evacuações e tempo de trânsito colônico foi negativa e fraca para o cólon descendente ($r= - 0,3$, $P=0,04$), e negativa e moderada para retossigmoide e cólon total ($r = - 0,5$, $P <0,001$ e $r = - 0,5$, $P <0,001$, respectivamente). A frequência das fezes foi inferior no grupo com o tempo de trânsito lento (0,8 vs 2,3 por semana, $P = 0,014$). Em conclusão, a maioria dos pacientes com doenças crônicas constipação funcional teve a ingestão de fibra dietética adequada. A correlação negativa entre a frequência das evacuações e tempo de trânsito colônico aumentou progressivamente a partir de segmentos proximais e segmentos distais do cólon. Pacientes com o tempo de trânsito colônico normal e prolongado diferem em termos de frequência das evacuações (GUIMARÃES *et al.*, 2001).

Magalhães (2006) estudou os tipos de constipação, para os casos de constipação refratária, quando os pacientes não apresentam melhora com uso de laxativos osmóticos ou recomendações dietéticas e não há identificação de causa secundária para a constipação, os testes funcionais estão indicados. Tempo de trânsito colônico, defecografia, manometria são úteis para a avaliação dos portadores de

constipação intestinal. Estes métodos poderiam indicar tratamento mais específico, dependendo da causa da constipação.

Dois diferentes métodos para medida do tempo de trânsito colônico foram testados em trinta e um portadores de constipação e em dez controles com hábito intestinal normal. Os resultados obtidos para o grupo controle indicam tempo de trânsito colônico máximo de 65 horas com média de $31,6 \pm 20,77$ horas; para cólon direito a média de $6,4 \pm 6,1$ horas, $5,6 \pm 5,5$ horas para cólon esquerdo e $20,6 \pm 19,9$ horas para retossigmoide para o método Metcalf. Para o método Hinton encontraram-se apenas dois marcadores retidos no quinto dia para estes indivíduos. Dentre os portadores de constipação intestinal o tempo de trânsito colônico foi aumentado em 68% dos pacientes, com média de $133,3 \pm 23,05$ horas para o tempo total, $33,23 \pm 21,95$ horas para cólon direito, $9,61 \pm 23,8$ horas para cólon esquerdo e $22,2 \pm 19,12$ horas para retossigmoide.

Os resultados para os métodos Metcalf e Hinton foram concordantes em 100% e a acurácia para o método Hinton foi de 76%, considerando o método Metcalf como padrão ouro. Não houve diferença entre os resultados encontrados para os dois métodos avaliados, quando consideramos entre os portadores de constipação intestinal as variáveis: idade, tempo de evolução da constipação intestinal e frequência de evacuações.

O tempo de trânsito em retossigmoide não foi significativamente maior entre os portadores de esforço evacuatório. O tempo de trânsito colônico foi aumentado em 68% dos pacientes portadores de constipação intestinal e o padrão de alteração mais encontrado foi o aumento do tempo em cólon esquerdo. O padrão de inércia colônica foi encontrado em 19% dos pacientes e o padrão de obstrução de saída não pôde ser definido em nenhum paciente. O método Hinton foi muito útil para avaliação dos controles, podendo ser usado como abordagem inicial para os portadores de constipação intestinal.

Os valores encontrados para o tempo de trânsito colônico são bastante variáveis, sendo apresentados na Tabela 3 os valores em horas, publicados por Magalhães (2006).

Tabela 3 - Resultados encontrados para TTC em diferentes publicações

	Chaussaude	Metcalf	Arhan	Hinds	Bouchoucha	Jorge
Cólon direito	24	32	38	24	37	26,4
Cólon esqu.	30	39	37	32	26	43,2
Retossigmoide	44	36	34	45	41	30,0
Total	67	68	93	76	88	63,6

Fonte: Magalhães (2006)

O trânsito colônico está sujeito a variações, mesmo quando mensurado duas vezes em uma mesma pessoa. Alguns pesquisadores têm se ocupado em estudar fatores que possam modificar o tempo de trânsito colônico, tais como ansiedade, depressão ou estresse, idade, sexo, fase do ciclo menstrual, prática de exercícios, tabagismo e uso de álcool. O tempo de trânsito colônico tem sua principal aplicação na avaliação diagnóstica da constipação intestinal, sendo indicado quando a terapêutica clínica de modificação dietética com ingestão aumentada de fibras e água falha e após a avaliação estrutural do cólon.

A avaliação segmentar do trânsito colônico permite identificar em que ponto do cólon se dá o atraso da eliminação das fezes. São descritos dois padrões de retenção dos marcadores, os quais possibilitam dois diagnósticos diferentes: síndrome “outlet”, ou de obstrução de saída, e inércia colônica. No primeiro, a retenção dos marcadores se dá na região do retossigmoide, o que é compatível com alteração da evacuação propriamente dita, podendo se relacionar com contratura paradoxal do músculo pubo retal, retocele, sigmoidocele ou mesmo desnervação de segmento do cólon. Já nos casos em que os marcadores se encontram distribuídos ao longo de todo o cólon, mas com grande concentração em cólon direito, faz-se o diagnóstico de inércia colônica ou constipação de trânsito lento (MAGALHÃES, 2006).

A principal contribuição da medida do tempo de trânsito colônico é a indicação mais precisa da terapêutica para a constipação intestinal, de acordo com a alteração encontrada na avaliação segmentar do cólon. Permite, ainda, a identificação daqueles casos em que o que induz a queixa de constipação intestinal é a insatisfação do

paciente em relação ao padrão de evacuação apresentado. Os portadores de constipação intestinal que apresentam tempo de trânsito colônico normal tendem a receber escores elevados para ansiedade e depressão, quando avaliados por testes psiquiátricos. Esse achado levou-os a concluir que tais pacientes, na verdade, apresentam sua queixa de evacuações infrequentes em função de insatisfação com seu hábito intestinal, não sendo possível caracterizá-los como portadores de constipação intestinal clínica (MAGALHÃES, 2006).

A constipação intestinal crônica funcional é uma doença comum na infância. Embora os estudos na área tenham contribuído para importantes avanços no diagnóstico e tratamento dessa doença, observa-se, ainda, uma prevalência relativamente elevada, porque pouco se tem feito em relação à prevenção e ao diagnóstico precoce. A forma como a constipação funcional é percebida, isto é, uma doença benigna que cura ou melhora com o tempo e/ou maturação da criança, tem como consequência um atraso na intervenção médica, às vezes até por alguns anos (LEÃO, 2007).

Esses fatores contribuem para que a doença se agrave e sintomas, como o escape fecal, sejam responsáveis por repercussões graves na qualidade de vida das crianças e no seu desenvolvimento emocional, assim como pelo estresse familiar. A constipação funcional é hoje abordada por meio de um modelo teórico biopsicossocial, uma visão na qual os fatores causadores da doença são, fisiologicamente, plurideterminados e os aspectos psicossociais da vida do paciente e a percepção deste do seu processo de adoecimento são fatores altamente relevantes ao diagnóstico e tratamento. Nessa perspectiva, a abordagem familiar tem sido apontada como mais eficaz (LEÃO, 2007).

Morais e Maffei (2000) revisaram os conhecimentos atuais sobre impacto, fisiopatologia, apresentação clínica e tratamento da constipação crônica em Pediatria. Foi utilizada revisão bibliográfica eletrônica na base de dados do Medline-Bireme, artigos recentes de revisão e publicações prévias dos autores. A constipação crônica na infância apresenta elevada prevalência. A fisiopatologia envolve a interação de múltiplos fatores: dieta pobre em fibras desmame precoce, episódios de evacuação dolorosa, comportamento de retenção fecal, distúrbio da motilidade intestinal e

predisposição genética. A apresentação clínica é muito variável. Muitos casos têm início no primeiro ano de vida, no entanto a procura por assistência médica específica, com frequência, ocorre após muito tempo. Parcelas dos casos são reconhecidas a partir das complicações, cujas principais são escape fecal, dor abdominal, anorexia e alterações urinárias.

Ansari *et al.* (2001) analisaram o mecanismo e o tipo de passagem das fezes nos vários segmentos do intestino grosso entre os pacientes que participaram de diferentes clínicas de GI com prisão de ventre. Entre os pacientes com constipação crônica e sem sinais de doença orgânica ou doenças endócrinas o tempo necessário para a evacuação do cólon (CTT) foi estimado pela ingestão de dez marcadores radiopacos, cada 1-3 mm de comprimento, durante 6 dias consecutivos após um simples raios-X de abdome ter sido realizado no sétimo dia.

Uma comparação foi, então, feita entre o tempo necessário para a evacuação dos marcadores a partir do cólon do paciente e a idade, o sexo, a frequência de gravidade de defecação e a pressão no momento da defecação. O total de 64 pacientes (28 do sexo masculino e 36 do sexo feminino), com uma média de idade de 37,3 anos e uma gama de 13-76 anos foi incluído no estudo. A frequência de defecação foi inferior a uma vez por semana, uma vez por semana e duas vezes por semana em 7, 41 e 16 pacientes, respectivamente. Além disso, 26 pacientes não tiveram a pressão sobre a defecação. Entre as 64 pessoas estudadas, 37 apresentavam o tempo de trânsito anormal do cólon (mais de 34 horas). Os 27 pacientes restantes que se queixavam de obstipação grave foram encontrados para ter um tempo de trânsito normal. A duração da defecação anormal não estava relacionada com sexo, cronicidade da doença ou à pressão sobre a defecação. Atraso na evacuação intestinal no cólon direito, cólon esquerdo e retossigmoide foi encontrado em 8, 26 e 15 pacientes, respectivamente (ANSARI *et al.*, 2001).

O estudo mostra que a estimativa de tempo de evacuação do intestino utilizando marcadores radiopacos pode ser muito útil na determinação do mecanismo de patofisiologia e tratamento de constipação. Além disso, é um método útil no reconhecimento dos casos falsos em pacientes que se queixam de constipação grave, mas que têm um tempo de trânsito normal do intestino. Entretanto, é um método

invasivo, que expõe o paciente a radiação por mais de uma vez, além de ter um custo elevado (ANSARI *et al.*, 2001).

Vale ressaltar que com a introdução de marcadores radiopacos para avaliação do tempo de trânsito intestinal, tornou-se possível mensurar não apenas o tempo de trânsito total, como também o segmentar. Visando a simplificação da técnica, especialmente no que diz respeito à diminuição da exposição à irradiação, foi descrito novo método com número menor de radiografias. Os autores apresentam estudo do tempo de trânsito colônico total e segmentar em indivíduos normais.

Sobrado *et al.* (2005) selecionaram quinze voluntários adultos e assintomáticos, oito do sexo feminino e sete do masculino, os quais foram submetidos a exame radiológico com marcadores radiopacos para medida do tempo de trânsito colônico total e segmentar (cólon direito, esquerdo e retossigmoide). A média do tempo de trânsito colônico total foi de $36,61 \pm 3,48$ horas. Dos tempos de trânsito segmentares obtivemos as médias de $11,51 \pm 2,28$ horas para o cólon direito; de $12,14 \pm 2,19$ horas para o cólon esquerdo; e de $12,96 \pm 2,23$ horas para o retossigmoide. Os autores concluíram que a técnica descrita é um método simples e útil para a avaliação do tempo de trânsito colônico total e segmentar e demonstraram que quando aplicada a indivíduos assintomáticos reproduziu resultados comparáveis aos da literatura, bem como aos obtidos a partir de outras técnicas.

UTILIZAÇÃO DO CORANTE AZUL BRILHANTE NA ANÁLISE DO TEMPO DE TRÂNSITO INTESTINAL EM CRIANÇAS

De acordo com Pinto *et al.* (2007), os traçantes Azul Brilhante FD&C-1 são corantes artificiais fabricados, respectivamente, pelas empresas Sensient Colors (México) e Warner Jenkison (México). Ambos são comercializados no Brasil pela Importadora Brastóquio.

Canela e Dias (2009) analisaram a capacidade de degradação do corante Azul Brilhante de Remazol (RBBR) pelo fungo ligninolítico *Lentinula edodes*. O fungo *Lentinula edodes* (INCQS/Fiocruz) foi inoculado em placas de Petri contendo meio complexo Agar Malte (AM) 0,5% e AM 0,5% acrescido de 50 mg/L de RBBR. Após 5 dias de incubação a 25°C, 2 discos de 5 mm de diâmetro de colônias fúngicas foram

transferidos para Erlenmeyers com meio complexo AM 2% acrescido de 50 mL de solução 100mg/L de RBBR. Foram utilizados como controle Erlenmeyers contendo somente o meio.

Os testes foram realizados sob agitação (150 rpm), a 30°C. Durante os 12 dias de estudo alíquotas de 5 mL foram filtradas em membrana 0,45 μ m e a descoloração, monitorada com o auxílio de um espectrofotômetro, através do decréscimo do pico de absorvância em 562 nm. Os experimentos foram realizados em triplicata. Foi possível concluir que o fungo ligninolítico *Lentinula edodes* apresenta capacidade de degradação do RBBR nas condições experimentais propostas, principalmente quando há um contato prévio com o corante durante seu crescimento. São necessários mais estudos a fim de elucidar esse mecanismo de degradação (CANELA; DIAS, 2009).

Cunha *et al.* (2005) também utilizaram o corante alimentício Azul Brilhante como traçante para analisar a deposição de pulverização em folhas de feijoeiro, o que permitiu a avaliação da deposição de diferentes pontas de aplicação. O corante sintético foi certificado como corante alimentar na Europa e pode ser usado como marcadores cardiovasculares e de proteínas em doenças neurológicas.

Dotto *et al.* (2011) compararam a quitosana, o carvão ativado, a terra ativada, a quitina e a terra diatomácea como adsorventes para a remoção dos corantes azul brilhante, amarelo crepúsculo e amarelo tartrazina de soluções aquosas com diferentes pHs. Os resultados apresentados mostraram que a quitosana em pH 3 foi o melhor adsorvente para todos os corantes, removendo 50, 90 e 80% dos corantes azul brilhante, amarelo crepúsculo e amarelo tartrazina, respectivamente.

Utilizando quitosana em pH 3 foram realizados estudos de equilíbrio em diferentes temperaturas (298 a 328 K) e os modelos de Langmuir, Freundlich, Redlich-Peterson, Temkin e Dubinin-Radushkevich foram ajustados aos dados experimentais. Foi observado que o aumento da temperatura causou uma diminuição na capacidade de adsorção. O modelo de Langmuir apresentou o melhor ajuste com os dados experimentais ($R^2 > 0,98$ e $EMR < 5\%$) e as máximas capacidades de adsorção na monocamada foram 1134, 1684 e 1977 mg g⁻¹ para os corantes azul brilhante, amarelo crepúsculo e amarelo tartrazina, respectivamente, obtidas a 298 K (DOTTO *et al.*, 2011).

O comportamento termodinâmico da adsorção para os três corantes foi avaliado de acordo com a entalpia, entropia e energia livre de Gibbs. Valores negativos de DG, DH e DS mostraram que a adsorção dos três corantes por quitosana foi exotérmica, espontânea, favorável, e que a desordem do sistema diminuiu durante o processo de adsorção (DOTTO *et al.*, 2011).

O corante azul brilhante é descrito como sal tri-sódico de 4',4"-di (N-etil-3-sulfonatobenzil amino)-trifenilmetil-2-sulfonato. Da classe do trifenilmetano, sua fórmula $C^{37}H^{34}N^2Na^2O^9S^2$, massa molecular 792,84g/mol, seu código no Brasil é E-133, sua absorção é $\lambda_{max.} = 629nm$. FCFO corante também é conhecido FD&C Blue No.1, Food Blue 2, Brilliant blue. O azul brilhante é um corante alimentar sintético derivado da classe de trifenilmetano, tem a aparência de um pó avermelhado azul; o lambda máximo da luz absorvida para o azul brilhante corresponde a 630nm, em solução aquosa; em pH básico não ocorre uma variação irrelevante deslocando para 629nm e em pH básicos não ocorre uma variação no lambda máximo. Em todos os pHs apresenta um pico entre 400nm a 410nm (QUEIROZ, 2007).

O azul brilhante é encontrado em bebidas, produtos de laticínios, doces em geral, produtos de higiene pessoal, farmacêuticos e cosméticos, combinando com a eritrosina e/ou tartrazina (QUEIROZ, 2007).

O corante azul brilhante possui razoável estabilidade à luz, calor e ácido, mas possui baixa estabilidade oxidativa. Seu uso é incondicional nos Estados Unidos; no Canadá seu limite máximo é de 100ppm; na Inglaterra pode ser utilizado apenas em alguns alimentos; e na União Europeia seu uso é liberado (PRADO; GODOY, 2003).

Marchi *et al.* (2005) testaram a estabilidade do corante FD&C Blue n. 1 em relação à degradação luminosa e absorção foliar quando depositados em folhas de plantas íntegras de *Eichhornia crassipes* e mantidos em longos períodos de contato foliar e exposição à luz solar. Os resultados demonstram que o corante Azul Brilhante pode ser utilizado em estudos de tecnologia de aplicação com gotas pulverizadas sobre alvos artificiais inertes e mantidos em campo por um período de até 10,0 horas de exposição solar sem que ocorram perdas significativas. Entretanto apresenta a restrição de contato com alvos naturais íntegros de no máximo 6,0 horas para que ocorram perdas significativas por retenção nos tecidos foliares de aguapé. Cabe salientar que a

extração do corante pode variar em função das características morfológicas da folha e da espécie-alvo a ser utilizada nos estudos quantitativos de deposição de gotas pulverizadas sobre alvos naturais íntegros.

No estudo realizado por Palladini (2000) com o objetivo de desenvolver uma metodologia de avaliação qualitativa e quantitativa, com o uso de substâncias traçadoras nos estudos de deposição em pulverização, utilizou-se o corante Azul brilhante na concentração de 0,15%, em mistura com o “Saturn Yellow” também a 0,15%, foi avaliado. Os resultados indicaram que a metodologia mostrou-se adequada para a avaliação dos depósitos de pulverizações no campo.

Palladini (2000) verificou que soluções aquosas com os corantes Azuis Brilhantes, Azul Comercial, Amarelo Tartrazina e Amarelo Crepúsculo, nas concentrações de 0,15%, mantiveram o mesmo valor da tensão superficial da água. Os resultados mostraram que o uso desses produtos é adequado como marcadores, pois se enquadram dentro dos objetivos da utilização de produto marcador que, na ausência de adjuvantes, não proporcionam alterações na tensão superficial das soluções.

De acordo com Dib *et al.* (2009), o corante sintético foi certificado como corante alimentar na Europa e pode ser usado como marcador cardiovascular e de proteínas em doenças neurológicas. Dados sobre a utilização de azul brilhante G (BBG) para cromovitrectomia e cirurgia de catarata foram lançados em 2006. A fim de permitir a visualização da cápsula anterior para capsulorrexise, BBG deve ser injetado como solução isomolar em concentrações de 0,25 mg/ml ou superior. Em olhos de ratos nenhum dano, incluindo apoptose, morte ou degeneração das células endoteliais na córnea foi observado em longo prazo.

Em cromovitrectomia o perfil de segurança do BBG foi investigado por alguns autores em experimentos pré-clínicos em ratos e primatas e não foram observadas alterações patológicas à microscopia óptica ou eletrônica com pequenas doses injetadas de BBG. Também não houve redução da amplitude das ondas do eletrorretinograma (DIB *et al.*, 2009).

Em seres humanos o BBG tem promovido uma adequada coloração dos componentes da matriz extracelular da membrana limitante interna (MLI) em uma solução isomolar de 0,25 mg/ml para membrana epirretiniana e tratamento de buracos

maculares com 85% dos pacientes melhorando, pelo menos, duas linhas de Snellen. Em acompanhamentos de longo prazo não foram observados sinais de toxicidade. Em resumo, BBG surge como a primeira alternativa real à indocianina verde e Infracianine verde em cromovitrectomia devido à sua notável afinidade para MLI, embora seus limitados dados sobre toxicidade demandem novas investigações (DIB *et al.*, 2009).

Semelhantemente a outros trabalhos, o azul brilhante foi utilizado como corante alimentar na aplicação metodológica deste estudo.

5. MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego, controlado, randomizado, cruzado (crossover) de balanço metabólico. O desenho de equilíbrio cruzado é apropriado para comparar dois grupos de tratamento já que cada paciente serve como seu próprio controle ao avaliar os dois tratamentos.

Os dados utilizados neste estudo fizeram parte de uma pesquisa intitulada “Comparação e absorção de cálcio e tolerância gastrointestinal de lactentes saudáveis alimentados com fórmulas lácteas com diferentes combinações de gordura”, aprovado pelo Comitê de Ética do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da UFBA e Resolução 196/6. Registro de Ensaio Clínico: NCT00941564. Projeto este do qual eu participei como Enfermeira.

O estudo foi conduzido em dois períodos idênticos. No Período I lactentes a termo saudáveis foram aleatoriamente designados para uma das duas fórmulas de estudo e alimentados por 14 dias para avaliação de tolerância e um adicional de 4 dias para avaliação do equilíbrio metabólico. Um subgrupo de lactentes que completaram com sucesso a fase de tolerância e avaliação metabólica no período I foi transferido para a outra fórmula do estudo na fase II e alimentado por mais 14 dias para avaliação de tolerância e um extra de 4 dias para avaliação do equilíbrio metabólico. Ressalta-se, entretanto, que nas análises foi utilizada apenas a fase metabólica, a fase de tolerância não foi analisada já que foi na fase metabólica que se utilizou o marcador alimentar azul brilhante como método de investigação do Tempo de Trânsito Intestinal.

No primeiro dia de estudo uma dose de 1mg de corante azul brilhante por kg de peso corporal foi administrada imediatamente antes da primeira alimentação da fase metabólica e 72h depois. A técnica com o marcador azul brilhante foi utilizada em estudos publicados (FOMON, 1993; NELSON, 1998, OSTROM, 2002;) Os lactentes foram mantidos em camas metabólicas para 3 noites e 4 dias. As camas metabólicas são desenvolvidas especialmente para coletar precisamente amostra de urina e fezes

separadas durante toda a avaliação metabólica, conforme feito em um estudo anterior no Centro de Pesquisa Fima Lifshitz (VALOIS, 2005).

Os dois produtos em estudo são fórmulas para lactentes, padrão, à base de leite em pó disponíveis comercialmente com vasto histórico de uso. Todas as fórmulas foram consumidas à vontade. A nutricionista vinculada ao estudo preparou as refeições randomizadas, ela não foi cega quanto à identidade dos produtos e não teve envolvimento direto com o cuidado e alimentação dos pacientes e com a coleta de dados.

A tabela abaixo demonstra a composição aproximada das fórmulas em estudo:

Tabela 4 - Composição aproximada da fórmula em estudo (por 100g de pó)

Nutriente*	Oleína de Palma	Sem Oleína de Palma	Leite materno Referência ^a
Energia, Kcal	519	513	
Proteína, g	9,5	11	
Carboidrato, g	57,9	55	
Gordura, g	27,7	28	
Óleo Oleína de Palma	44	-	
Óleo de Girassol (%)		41,4	
Óleo de Palma (%)	21,7	-	
Óleo de Côco (%)		29,6	
Óleo de Soja (%)		27,6	
Óleo de Canola	18,5	-	
Óleo de Milho	10,9	-	
Gordura do Leite	2,8	-	
Outros	2,1 ^b	1,4 ^c	
Ácidos Graxos (g/100g Gordura) ^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	20,3±6,48
18:3n-3	2,02	1,57	1,43±,66
20:4n-6	0,23	0,42	0,53±0,14
20:5n-3	0,05	0,00	Traços
22:6n-3	0,23	0,16	0,14±0,05
Minerais			
Calcio, mg	279 ^e	424 ^e	
Fósforo, mg	160	216	
Magnésio, mg	36	31	
Vitaminas			
D, µg	7,8	8,6	

Valores estão no rótulo do fabricante, exceto onde indicado.

^aSiloa MHL et al. [17].

^bO ácido docosa-hexaenóico (DHA), Ácido Araquidônico (ARA) e lecitina de soja.

^cDHA, e ARA.

^dValores analíticos para ácidos graxos

^eValores analíticos Investigadores para cálcio.

O estudo foi conduzido pela equipe do centro de pesquisa Centro de Pesquisa Fima Lifshitz (CPFL), da Universidade Federal da Bahia. Foram recrutadas crianças que freqüentavam regularmente a creche. Um registro de seleção foi documentando todos os lactentes considerados para o estudo, aquele cujo pai foi abordado sobre a

participação no estudo foi mantido no centro de estudo. Quando o lactente foi identificado como elegível foi descrito para o pai e ou responsável sobre a natureza do estudo. Antes de qualquer participação no estudo, foi solicitado que o pai e ou responsável assinasse o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP. Uma cópia datada e assinada foi oferecida aos pais.

LOCAL DE REALIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS

O Estudo foi realizado numa creche pública e filantrópica da cidade de Salvador-Ba. A creche apresentava infraestrutura adequada para a realização da coleta dos dados. Além disso, nesta instituição, estavam matriculados lactentes, o que inclui a faixa etária prevista no estudo. Os lactentes foram recrutados na creche para a fase de tolerância do estudo, e logo depois encaminhados ao CPFL para a fase metabólica do estudo.

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram recrutados lactentes saudáveis com 84 e 156 ± 3 dias de idade, que freqüentavam a creche selecionada para a pesquisa. Foram randomizadas 16 lactentes (8/grupo). Os indivíduos foram estudados no centro de pesquisa durante o período de 4 dias. Apenas lactentes do sexo masculino foram submetidos ao estudo devido à dificuldade de se coletar amostras fecais e urinárias separadas em pacientes do sexo feminino.

Os lactentes foram randomizados para um dos dois grupos de alimentação. A randomização foi gerada por computador usando-se um algoritmo de blocos permutado pseudo-aleatório.

TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho amostral e poder do estudo foram calculados para o projeto intitulado: “Balanço Metabólico de Cálcio e gordura, e tolerância gastrointestinal em bebês nascidos à termo alimentados com fórmulas à base de leite com oleína de palma e óleo de palma: estudo cruzado, randomizado e cego”.

O tamanho da amostra foi calculado usando o desvio padrão da variável primária, absorção de cálcio de populações de estudo semelhante (NELSON, 1998). Um tamanho de amostra de 12 participantes tem um poder de 80% para detectar uma diferença de pelo menos 15% na absorção de cálcio, assumindo um desvio padrão de 7,9%. e uma desistência de 25%, aproximadamente 8 participantes por sequência foram incluídos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO ESTUDO

Critérios de Inclusão

- Lactente saudável (conforme determinado pelo seu histórico médico relatado pelos pais à equipe);
- Nascido de parto único, a termo, com idade gestacional de 37-42 semanas, idade entre 84 e 153 \pm 3 de idade.
- Pais de lactentes que tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Critérios de exclusão

- Histórico médico adverso;
- Lactentes que receberam produtos contendo probióticos e antibióticos 3 dias antes da inclusão.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

Variável Dependente foi o tempo de trânsito intestinal calculado a partir da diferença entre a ingestão do corante azul brilhante e a excreção do mesmo nas fezes. A Variável Independente principal são as fórmulas infantis com diferentes combinações de gordura e Variável Independente secundária ou modificadora de efeito são: idade do lactente, consistência das fezes (endurecida, pastosa, semi-pastosa, líquida e semi-líquida), frequência evacuatória, e aceitação da fórmula.

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi um questionário. Tal instrumento de coleta preserva o estudo da influência do pesquisador nas informações coletadas.

Os questionários foram aplicados por equipe de entrevistadores, previamente treinados, composta pela autora do estudo, um nutricionista, cinco estudantes de nutrição e dois médicos. Todos realizaram treinamento prévio sobre aspectos éticos, teóricos e metodológicos da pesquisa. Através dos questionários foram coletadas características do perfil social (escolaridade, idade, estado civil da mãe, quantidade de filhos, tipo de moradia e principal fonte de renda da família).

Para o registro das informações da pesquisa do tempo de trânsito intestinal dos pacientes em estudo foram utilizados questionários, os quais foram revisados e confirmados o tempo de trânsito informado.

Os responsáveis por responder ao questionário assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em duas vias, que assegura o sigilo das informações, sua participação voluntária e anonimato, assim como a inexistência de qualquer tipo de remuneração para a participação na pesquisa.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Bahia. E registrado nos Ensaio Clínicos do governo com o número: NCT00941564.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparabilidade dos participantes designados para os grupos de alimentação do estudo na randomização foi avaliada usando testes de associação para variáveis categorizadas e modelos lineares generalizados para variáveis contínuas. Análise de modelo de variância (ANOVA) e Análise de modelo de Covariância (ANCOVA). O nível de significância estatística adotado nos testes foi menor que 0,05. Foi utilizado o Teste t de Student, apropriado para comparar duas amostras pareadas (mesmos sujeitos em dois momentos distintos).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Abaixo, apresenta-se uma análise geral do estudo realizado, no que concerne ao consumo da fórmula em estudo, a frequência de evacuações bem como as características das fezes, conforme tabela 5.

Tabela 5. Ingestão da fórmula, frequência de evacuações e características das fezes*

Variáveis	Fase Metabólica	
	COM OLEÍNA (n=17)**	SEM OLEÍNA (n=17)
Consumo médio da fórmula em estudo, ml / kg / d	113 ± 20	114 ± 19
Número médio de mamadas (dia)	6,3 ± 0,2	6,2 ± 0,1
Frequência de evacuações, fezes/d	3.4 ± 0.7	2.9 ± 0.9 ^a
Classificação de fezes pela média da pontuação (MRSC) [#]	2.4 ± 0.3	3.0 ± 0.5 ^b
A consistência das fezes, % das fezes		
Líquida	0 ± 0	0.5 ± 2
Semi-líquida	1.2 ± 3.5	19.2 ± 21.6 ^c
Semi-Pastosa	39.7 ± 26.5	58.9 ± 30.8
Pastosa	59.1 ± 25.7	21.4 ± 35.8 ^a
Endurecida	0 ± 0	0 ± 0
Produção total de fezes, g / kg / dia	5.2 ± 2.3	4.2 ± 2.7

*Os valores são médias ± DP. Dados se referem ao período I apenas (Efeito significativo carryover)

**O tamanho da amostra (n) para cada coluna estão em parênteses, exceto onde se nota diferente.

[#]Escore MRSC: 5=Líquida, 4=Semi-líquida, 3=Semi-Pastosa, 2=Pastosa, 1=Endurecida

^a = p <0.036; ^b=p = 0.001; ^c = (p = 0.077)

Como se pode observar, durante a fase metabólica deste estudo, a média de consumo da fórmula com oleína de palma foi 113 ml / kg / dia e a fórmula sem oleína de palma 114 ml / kg por dia. Demonstrando uma boa aceitação de ambas a fórmulas pelos participantes da pesquisa.

Similarmente ao volume, não houve diferença quanto ao número de mamadas diárias. Observa-se que o grupo com oleína tomou 6,3 mamadas da fórmula e o grupo sem a oleína 6,2 mamadas da fórmula.

Entretanto, quando a fórmula em estudo tinha em sua composição a oleína de palma, o número médio de evacuações foi 3,4 por dia, enquanto que, quando a fórmula em estudo foi a sem oleína de palma o número de evacuações foi menor, 2,9 por dia.

Estes dados evidenciam uma significância estatística demonstrando que a oleína de palma presente em fórmulas infantis pode influenciar no número de evacuações/dia ($p < 0.036$).

Quando utilizado a classificação de fezes pela média da pontuação (MRSC) o grupo alimentado sem oleína de palma apresentou 3,0 média de fezes ($p = 0.001$). Já o grupo com oleína de palma apresentou uma média de 2.4 havendo assim, uma significância estatística devido ao valor de $p < 0,005$. O grupo sem oleína de palma apresentou fezes mais macias que o grupo com oleína.

Descrevendo a consistência das fezes (%), não houve registro de fezes endurecidas em ambos os grupos do estudo. Para a consistência pastosa das fezes, houve uma predominância quando a fórmula em estudo foi a com oleína de palma. A frequência de fezes pastosas foi ($59,1 \pm 25,7$) quando a fórmula foi com oleína de palma e ($21,5 \pm 35,8$) quando a fórmula foi a sem oleína de palma ($p < 0.036$). Quanto à consistência semi-pastosa, embora tenha havido uma diferença de 39,7 e 58,9 para as fórmulas com oleína de palma e sem a oleína de palma respectivamente, os dados não são estatisticamente significantes para a consistência semi-pastosa.

Para as fezes de consistência semi-líquida, o grupo sem oleína de palma apresentou (19.2 ± 21.6) de fezes semi-líquidas quando comparado à (1.2 ± 3.5) do grupo com oleína ($p = 0.077$). Já para fezes líquidas, somente o grupo alimentado sem oleína apresentou fezes com essa consistência (0.5 ± 2). Estes números demonstram que os lactentes ao se alimentarem com a fórmula sem oleína de palma, tiveram fezes mais amolecidas quando comparado ao outro grupo alimentado com oleína de palma.

A produção total de fezes (g / kg / dia) foi de 5.2 ± 2.3 para o grupo com oleína de palma e 4.2 ± 2.7 sem oleína de palma.

Deste modo, o grupo alimentado com a oleína de palma apresentou duas manifestações relacionadas com a constipação: fezes mais endurecidas e volume de fezes maior, quando comparado com o grupo alimentado sem oleína de palma. Entretanto, vale ressaltar, que esses dados não inferem a presença ou não de constipação, e sim apenas algumas de suas manifestações.

Nelson *et al.* (1998) analisaram a hipótese da inclusão da oleína de palma nas fórmulas infantis observando se ela contribui na diminuição da absorção de gordura.

Analisando os resultados, verifica-se que a média da excreção fecal de gordura foi maior quando a fórmula usada continha a oleína de palma do que com a outra fórmula, denotando que a porcentagem (%) de absorção de gordura foi menor com a oleína de palma outra fórmula HOS (90,0 + / - 6,4 vs 98,5 + / - 0,6% do consumo; p <0,01).

A tabela a seguir demonstra a análise do tempo de trânsito Intestinal no período I e II do 1º marcador.

Tabela 6 - Análise do tempo de trânsito intestinal - Período I e II – 1º marcador

Alimentação		Período		Período Total
		I	II	
COM OLÉINA	Tempo de transito intestinal (h)			
	Média ± DP	21,07 ± 23,35	14,24 ± 9,56	17,86 ± 18,03
	Mediana	12,75	12,78	12,75
	Valor Máx. e Min.	3,93 – 80,95	2,33 – 28,53	2,33 – 80,95
	Total de crianças	9	8	17
SEM OLÉINA	Média ± DP	13,95 ± 14,31	15,14 ± 9,29	14,58 ± 11,54
	Mediana	7,62	11,38	8,81
	Valor Máx. e Min	3,06 - 45	5,86 – 31,18	3,06 – 45
	Total de crianças	8	9	17
	p-valor* (Alimentação)	p=0.325	p=0.685	

p: Test t student's

* Teste t' Student aplicado ao logaritmo natural dos dados

Na análise do 1º. marcador, conforme se pode observar na tabela acima, o tempo de trânsito intestinal observado nos períodos I e II do estudo, apesar de aparentemente diferentes, devido à sua ampla variabilidade, demonstrada pela dispersão entre valor mínimo e máximo, e pelo amplo desvio padrão, não foram estatisticamente significantes (Período I, p=0.325 e Período II, p=0.685).

Tabela 7 - Análise do tempo de trânsito intestinal - Período I e II – 2º marcador

Alimentação		Período		Período Total
		I	II	
Tempo de transito intestinal (h)				
COM OLÉINA	Média ± DP	8,34 ± 5,22	9,83 ± 16,97	9,04 ± 11,84
	Mediana	6,75	3,94	6,58
	Valor Máx. e Min	2,93 – 20,86	1,15 – 51,33	1,15 – 51,33
	Total de crianças	9	8	17
SEM OLÉINA	Média ± DP	11,28 ± 6,76	9,97 ± 8,22	10,59 ± 7,36
	Mediana	8,33	6,68	7,5
	Valor Máx. e Min	6,08 – 24,83	3,3 – 24,83	3,3 – 24,83
	Total de crianças	8	9	17
Valor-p* (Alimentação)		p=0.234	p=0.282	

p: Test t student's

* Teste t' Student aplicado ao logaritmo natural dos dados

Similarmente, para o 2º. marcador, não houve diferença estatisticamente significativa para o período I (p=0.234) e para o período II (p=0.282).

A diferença encontrada entre o período I e o II pode ser atribuída ao efeito carry-over. Nestes casos, de estudos de crossover é recomendado a utilização somente do período I de cada marcador.

7. CONCLUSÃO

A oleína de palma presente na fórmula infantil em estudo não se mostrou influente no trânsito intestinal das crianças que se alimentaram desta. Não houve diferença significativa para o tempo de trânsito intestinal, nos dois períodos do estudo, entre os grupos alimentados com oleína e sem oleína. Em todas as análises o valor de P foi superior ao índice mínimo necessário para que um dado tenha uma representatividade significativa estatisticamente. Para a variável principal do estudo, o tempo de trânsito intestinal, não se mostrou estatisticamente significante ($p > 0,05$) em todas as análises. Entretanto:

- O grupo alimentado sem oleína de palma apresentou um tempo de trânsito intestinal menor, com uma diferença entre as médias de 7,12h no período I do 1º marcador.

- O grupo alimentado com oleína de palma apresentou um tempo de trânsito intestinal menor, com uma diferença entre as médias de 0,9h no período II do 1º marcador.

- Comparando o valor da diferença entre as médias para o período total, do 1º marcador, o grupo sem oleína obteve o trânsito intestinal mais rápido em 3,28h.

- O grupo alimentado com oleína apresentou um trânsito intestinal mais rápido nos períodos I e II do 2º marcador. Um tempo de trânsito de 2,94h para o período I do 2º marcador e 0,14h para o período II do 2º marcador.

- Comparando o valor da diferença entre as médias para o período total, do 2º marcador, o grupo com oleína teve o trânsito intestinal mais rápido em 1,55h para o 2º marcador.

- Considerando os valores da diferença entre as médias totais (3,28h para primeiro marcador e 1,55h para o segundo marcador) o grupo sem oleína manteve-se com um tempo de trânsito melhor, quando comparado ao grupo com oleína, já que para o 1º marcador o grupo sem oleína apresentou um trânsito mais rápido com uma média de 3,28h e o grupo com oleína apresentou um trânsito mais rápido com uma média de 1,55h. No primeiro marcador o grupo sem oleína apresentou um tempo de trânsito mais

rápido em 3,28h, mais que o dobro que o grupo com oleína no 2º macador, com apenas 1,55h.

- a média de consumo da fórmula com oleína de palma foi 113 ml / kg / dia e a fórmula sem oleína de palma 114 ml / kg por dia. Demonstrando uma boa aceitação de ambas as fórmulas pelos participantes da pesquisa.

- o número médio de mamadas diárias apresentou igualdade entre os dois grupos. Foram 6,3 mamadas da fórmula com oleína e 6,2 mamadas da fórmula sem a oleína.

- produção total de fezes (g / kg / dia) foi de 5.2 ± 2.3 para o grupo com oleína de palma e 4.2 ± 2.7 sem oleína de palma.

- a frequência de evacuações foi 3,4 por dia para o grupo com oleína de palma, enquanto a sem oleína de palma o número de evacuações foi menor, 2,9 por dia ($p < 0.036$).

- a classificação de fezes pela média da pontuação (MRSC) o grupo alimentado sem oleína de palma apresentou 3,0 média de fezes ($p = 0.001$). Já o grupo com oleína de palma apresentou uma média de 2.4 havendo assim, uma significância estatística devido ao valor de $p < 0,005$. O grupo sem oleína de palma apresentou fezes mais macias que o grupo com oleína.

- consistência de fezes endurecidas, não foi apresentada em ambos os grupos do estudo.

- consistência de fezes pastosas foi $59,1 \pm 25,7$ % no grupo com oleína de palma e $21,5 \pm 35,8$ % quando a fórmula foi a sem oleína de palma ($p < 0.036$).

- consistência de fezes semi-pastosas foi $39,7 \pm 26.5$ % no grupo com oleína e $58,9 \pm 30.8$ % para o grupo sem a oleína de palma.

- consistência de fezes semi-líquidas foi 19.2 ± 21.6 % grupo sem oleína de palma e 1.2 ± 3.5 % do grupo com oleína, podendo ter apresentado um efeito carryover significativo ($p = 0.077$).

- consistência de fezes líquidas foi apresentada somente pelo grupo sem oleína. 0.5 ± 2 %.

Estes dados aqui evidenciados demonstram que os lactentes ao se alimentarem com a fórmula sem oleína de palma, tiveram fezes mais amolecidas quando comparado ao outro grupo alimentado com oleína de palma e que não houve influência entre a presença ou não da oleína de palma e o tempo de trânsito intestinal dos lactentes em estudo, já que o tempo de trânsito intestinal foi mais rápido no grupo alimentado sem oleína de palma durante o primeiro marcador, e mais rápido no grupo alimentado com a oleína de palma durante o segundo marcador.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo é apresentada uma análise crítica do artigo produzido. A tipologia do artigo aqui apresentado é padrão ouro na pesquisa científica, o ensaio clínico randomizado e controlado. Reduz-se assim a possibilidade de vieses. A população estudada nesse artigo requereu um manejo mais especializado por se tratar de lactentes, demandando mais especificidade e cuidado quando comparado com adulto, por isso, geralmente, é uma população menos estudada.

O método utilizado neste estudo para verificar o tempo de trânsito intestinal, o corante alimentar azul brilhante, é um método de baixo custo, que não oferece danos ao paciente, e de fácil aplicação. Entretanto, apresenta uma fragilidade. Este mede o tempo de trânsito total, e não o segmentar. Assim, não se pode identificar, caso seja necessário, em que parte do trato gastrointestinal o trânsito apresentou anormalidades. Contudo, para esta pesquisa, não foi necessário essa especificidade. Desta forma o azul brilhante mostrou ser um bom marcador de tempo transit intestinal em lactentes, podendo ser usado de forma segura para avaliar impacto de terapias que interferem nesta variável.

É necessário ressaltar os pontos fracos, os quais podem ter interferido nos resultados do estudo, como: o número reduzido da amostra, poder baixo do estudo. O cálculo amostral e o poder do estudo foram feitos com base na variável primária do estudo, que não foi o tempo de trânsito intestinal já que esse artigo é um “abraço” da pesquisa intitulada “Comparação e absorção de cálcio e tolerância gastrointestinal de lactentes saudáveis alimentados com fórmulas lácteas com diferentes combinações de gordura”. Isto posto, o n da amostra se tornou pequeno e o poder do estudo diminuiu.

Assumindo o possível efeito carryover, a melhor opção seria optar somente em analisar o período I. Considerando que o período II está “contaminado”. Porém se o estudo é de crossover (2 “braços” e 2 períodos) não é aconselhável a análise em separado das amostras.

Dada à presença do carryover, analisando todo estudo podemos não ter como separar se o efeito foi devido à fórmula ou ao carryover. Dáí, a necessidade de controlar esse viés.

9. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS

Para confrontar os achados aqui expostos, sugere-se que sejam realizados estudos posteriores corrigindo esses vieses. Destaca-se também a escassa literatura nesta linha, o que dificulta o cruzamento de informações e, conseqüentemente, parâmetros científicos para corroborar ou não os dados aqui evidenciados.

10. REFERÊNCIAS

ACKER, J.V.; SMET, F.; MUYLDERMANS, G.; BOUGATEF, A.; NAESSENS, A.; LAUWERS, S. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 39, p. 293-297, 2001.

ALCOBA, Diego D. **Utilização do corante azul cresil brilhante como método de seleção de óocitos humanos destinados à maturação *in vitro***. Dissertação [mestrado] programa de pós-graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, março, 2013.

AGUIRRE, A.N.C.; VITOLO, M.R.; PUCCINI, R.F.; MORAIS, M.B. Constipação em lactentes: influência do tipo de aleitamento e da ingestão de fibra alimentar. **J Pediatr (RJ)**; n. 78, p. 202-08, 2002.

ALLENDE, Miguel A.R.; GONZALEZ, José A.P. Valor diagnóstico del tránsito intestinal con doble contraste. **Rev cubana med**, Ciudad de la Habana, v. 43, n. 1, feb. 2004.

ANSARI, R.; SOHRABI, M.R.; ROOHI, S. *et al.* CTT in 64 Iranian Patients with Idiopathic **Chronic Constipation Archives of Iranian Medicine**, v. 4, n. 1, January, 2001.

ARAÚJO, Maria de F.M. de *et al.* Avanços na norma brasileira de comercialização de alimentos para idade infantil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 3, June, 2006.

BABICZ, Ivelize. **Produção de diacilgliceróis via hidrólise enzimática de óleo de palma**. EQ/UFRJ, 2009.

BAKER, S; LIPTAK, G.; COLLETTI, R.; CROFFIE, J.; DI LORENZO, C.; ECTOR, W.; *et al.* Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. v. 43, n. 3, p. 1-13, 2006.

BASTOS, C.; KELLER, V. **Aprendendo a aprender: introdução à metodologia científica**. 3. ed. Petrópolis: Vozes, 1995.

BENNINGA, M.A.; VOSKUIJL, W.P.; TAMINIAU, J.A.J.M. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**; v. 39, n. 5, p. 448-64, nov. 2004.

BRASIL. RESOLUÇÃO - RDC nº 12, de 2 de janeiro de 2001. D.O.U. - **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, de 10 de janeiro de 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 360, de 12 de dezembro de 2003. **Aprova regulamento técnico sobre rotulagem**

nutricional de alimentos Embalados, tornando obrigatória a rotulagem nutricional, Brasília; 2003. Diário Oficial da União. 2003 26 dez; Seção1. p.33-1.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 977, de 5 de dezembro de 1998. **Regulamento técnico referente às fórmulas infantis para lactentes e às fórmulas infantis de seguimento**. Diário Oficial da União. 1999 15 abr; Seção1. p.90-1.

CANELA, Heliara M.S.; DIAS, Amanda L.T. Avaliação da degradação do corante Azul Brillhante de Remazol (RBBR) pelo fungo ligninolítico *Lentinula edodes* INCQS 40220. **Departamento de Ciências Biomédicas - UNIFAL-MG**, 2009.

CARNIELLI, V.P.; LUIJENDIJK, I.H.T.; VAN GOUDOEVER, J.B.; SULKERS, E.J.; BOERLAGE, A.A.; DEGENHART, H.J.; SAUER, P.J.J: 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* 61:1037-1042, 1995.

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** v. 23, p. 553-560, 1996.

CASTILLEJO, Gemma et al. A Controlled, Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Effect of a Supplement of Cocoa Husk That Is Rich in Dietary Fiber on Colonic Transit in Constipated Pediatric Patients. **PEDIATRICS**, vol. 118, N. 3, September, 2006.

COOK, I.J. et al. Chronic constipation: overview and challenges. **Neurogastroenterol Motil** v. 21, suppl 2, p. 1-8, 2009.

CORAZZIARI, E.; STAIANO, A.; MIELE, E. Bowel frequency and defecatory patterns in children: A prospective nationwide survey. **Clin Gastroenterol Hepatol**; n. 3, p. 1101-6, 2005.

CRUZ, G.M.G. **Coloproctologia Propedêutica Geral**: Livraria e Editora REVINTER LTDA., 1999.

CUNHA, J.P.A.R. da; TEIXEIRA, M.M.; VIEIRA, R.F. *et al*. Deposição e deriva de calda fungicida aplicada em feijoeiro, em função do bico de pulverização e de volume de calda. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, Campina Grande, v. 9, n. 1, p. 133-138, 2005.

DEL CIAMPO, Ieda R.L. *et al*. Prevalência de constipação intestinal crônica em crianças atendidas em unidade básica de saúde. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro; v. 78, n. 6, p. 497-502, 2002.

DIB, Eduardo *et al.* Corantes vitais em cromovitrectomia. **Arq Bras Oftalmol.**; v. 72, n. 6, p. 845-50, 2009.

DOTTO, Guilherme Luiz *et al.* Remoção dos corantes azul brilhante, amarelo crepúsculo e amarelo tartrazina de soluções aquosas utilizando carvão ativado, terra ativada, terra diatomácea, quitina e quitosana: estudos de equilíbrio e termodinâmica. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 34, n. 7, p. 1193-1199, 2011.

FELMER, E. Orlando; AVENDANO, H. Rodolfo. BALKENHOL, G. Karla *et al.* Inercia colónica como manifestación de la constipación crónica: Enfoque actual. **Cuad. cir. (Valdivia)**, v. 22, n. 1, p. 50-54, 2008.

FERREIRA, W.A.; SILVA, M.E.S.T.; PAULA, A.C.C.F.F.; RESENDE, C.A.M.B. **Avaliação de Farmácia Caseira no Município de Divinópolis (MG) por Estudantes do Curso de Farmácia da Unifenas.** Ver. *Infarma*, v. 17, n. 7/9, 2005.

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.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS / WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Codex Alimentarius Commission. Procedural Manual**, 20th ed., Joint FAO/WHO Food Standards Programme, FAO, Rome, 2011, 213p.
GOMES, Patricia B. **Comparação da efetividade entre polietilenoglicol 4000 sem eletrólitos e hidróxido de magnésio no tratamento da constipação intestinal crônica funcional em crianças.** Dissertação [Mestrado] em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2009.

GOTZE, H.; PTOK, A. Orocaecal transit time in patients with Crohn disease. **Eur J Pediatr**, n. 152, p. 193-196, 1993.

GRIMALDI, Renato; GONCALVES, Lireny A.G.; ANDO, Marlene Y. Otimização da reação de interesterificação química do óleo de palma. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 633-636, Aug, 2005.

GUIMARÃES, E.V.; GOULART, E.M.; PENNA, F.J. Dietary fiber and colonic transit time. **Braz J Med Biol Res.**; v. 34, n. 9, p. 1147-53, sep., 2001.

HANSON, L. A., Ashraf, R., Zaman, S., Karlberg, J., Lindblad, B. S. & Jalil, F. Breast feeding is a natural contraceptive and prevents disease and death in infants, linking infant mortality and birth rates. **Acta Paediatrica**; v. 83, p. 3-6, 1994.

HEATON, K.W.; O' DONNELL, L.J. An office guide to whole-gut transit time. Patients' recollection of their stool form. **J Clin Gastroenterol.** n. 19, p. 28-30, 1994.
IACONO, G.; MEROLLA, R.; D'AMICO, D.; BONCI, E.; CAVATAIO, F.; DI PRIMA, L. *et al.* Paediatric study group on gastrointestinal symptoms in infancy. *Gastrointestinal*

symptoms in infancy: a population-based prospective study. **Dig Liver Dis**; n. 37, p. 432-8, 2005.

INSUMOS E ADITIVOS. **Lipídios**: hidrogenação, interesterificação e fracionamento. Disponível em: <http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/86.pdf>. Acesso em: 20 set. 2013.

KUS, Mahyara M.M. *et al.* Informação nutricional de fórmulas infantis comercializadas no Estado de São Paulo: avaliação dos teores de lipídeos e ácidos graxos. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 24, n. 2, Apr. 2011.

LAKATOS, Eva Maria; MARCONI, Marina de Andrade. **Fundamentos de metodologia científica**. São Paulo: Atlas, 1991.

LAMMI-KEEFE, C.J.; Jesen, R.G. Lipids in Human milk: A review. 2; Composition and fat-soluble vitamins. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**; v. 3, p. 172-198, 1984.

LEHNER, A.; RIEDEL, K.; EBERL, L.; BREEUWER, P.; DIEP, B.; STEPHAN, R. Biofilm formation, extracellular polysaccharide production, and cell-to-cell signaling in various *Enterobacter sakazakii* strains: aspects promoting environmental persistence. **Journal of Food Protection**. v. 68, n. 11, p. 2287-2294, 2005.

LEMBO, A.; CAMILLIERI, M. Chronic constipation. **N Engl J Med**, v. 349, p. 1360-1368, 2003.

LIEM O, Di Lorenzo C, Benninga MA, Taminiu JAJM, Mousa HM. Current treatment of childhood constipation. **Ann Nestlé (Engl)**. n. 65, p. 73-9, 2007.

LOENING-BAUCKE, V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. **J Pediatr**, n. 146, p. 359-63, 2005.

LONGSTRETH, G.F.; THOMPSON, W.G.; CHEY, W.D. *et al.* Functional bowel disorders. **Gastroenterology**. n. 130, p. 1480-91, 2006.

LOPES, A.C.; VICTORIA, C.R. Ingestão de fibra alimentar e tempo de trânsito colônico em pacientes com constipação funcional. **Arq Gastroenterol**, v. 45, n.1, jan./mar., 2008.

LLOYD, B.; HALTER, R.J.; KUCHAN, M.J.; BAGG, G.; RYAN, A.S.; MASOR, M.L. Formula tolerance in postbreastfed and exclusively formula-fed infants. **Pediatrics**, n. 103, p. 1-6, 1999.

LUCAS, A.; Quinlan, P.; Abrams, S.; Ryan, S.; Meah, S.; Lucas, P.J. Randomised controlled trial of a synthetic triglyceride milk formula for preterm infants. **Arch Dis Child** n. 77, p. F178-184, 1997.

LUDVIGSSON, J.F. Epidemiological study of constipation and other gastrointestinal symptoms in 8000 children. **Act Paediat**; n. 95, p. 573-580, 2006.

MAGALHÃES, M.F. Tempo de trânsito colônico. *In*: CASTRO, L.P.; SAVASSI-ROCHA, P.R.; LIMA, D.C.A.; TANURE, J.C. (Eds.) **Tópicos em gastroenterologia**: diagnóstico e tratamento. Belo Horizonte: Medsi;1998. p.341-7.

MAGALHÃES, Maria Fonseca. **Avaliação do tempo de trânsito colônico em portadores de constipação intestinal crônica**: estudo comparativo de dois métodos utilizando marcadores radiopacos. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2006.

MARCHI, S.R. *et al.* Degradação luminosa e retenção foliar dos corantes Azul Brillhante FCD-1 e Amarelo Tartrazina FCD-5 utilizados como traçadores em pulverizações. **Planta Daninha**, Viçosa, MG, v. 23, n. 2, p. 287-294, 2005.

MEDEIROS, L.C.; MORAIS, M.B.; TAHAN, S.; FUKUSHIMA, E.; MOTTA, M.E.; FAGUNDES-NETO, U. Características clínicas de pacientes pediátricos com constipação crônica de acordo com o grupo etário. **Arq Gastroenterol**; n. 44, p. 340-4, 2007.

MORAIS, M.B.; TAHAN, S.; SPERIDIÃO, P.G.L.; NETO, U.F. **Constipação em pediatria**. ed. 10. *Pediatria Moderna* 1999. (Vol. XXXV).

MORAIS, M.B.; MAFFEI, H.V. Constipação intestinal. **Jornal de Pediatria.**; v. 76, Supl. 2, p. 147-156, 2000.

MOTTA, M.E.F.A.; SILVA, G.A.P. Constipação intestinal crônica funcional na infância: diagnóstico e prevalência em uma comunidade de baixa renda. **J Pediatr** (Rio J); n. 74, p. 451-454, 1998.

NELSON, S.E.; Rogers, R.R.; Frantz, J.A.; Ziegler, E.E. Palm olein in infant formulas: Absorption of fat and minerals by normal infants. **Am J Clin Nutr** n. 64, p. 291-296, 1996.

NELSON, S.E.; FRANTZ, J.A.; ZIEGLER, A.A. Absorption of fat and calcium by infants fed a milk-based formula containing palm olein. **J Amer Coll Nutr** n. 17, p. 327-332, 1998.

NORONHA, C.S.; **Estudo Comparativo do valor biológico das proteínas do leite de vaca e da soja em fórmulas infantis**. Tese [Mestrado] em Ciência da Nutrição. Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, 1994.

NUNES, Edson C. de B.; CABRAL, Alex J. de F.; MOREIRA, Sanclayton G.C. ALCÂNTARA JR., Petrus. **Espectros ópticos do composto oleína de palma e b-caroteno**. Grupo de Física de Materiais da Amazônia, UFPA. 2012.

Norma brasileira de comercialização de alimentos para lactentes e crianças de

primeira infância, bicos, chupetas e mamadeiras. Brasília: 2002. Disponível em: <http://www.aleitamento.com/upload%5Carquivos%5Carquivo1_203.pdf>. Acesso em: 12 maio, 2012.

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.

PALLADINI, L.A. **Metodologia para avaliação da deposição em pulverizações.** Tese [Doutorado] em Agronomia/Proteção de Plantas. Faculdade de Ciências Agrônômicas, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2000. 111f.

PINA, D.I.; LLACH, B.X.; ARIÑO-ARMENGOL, B.; IGLESIAS, V.V. Prevalence and dietetic management of mid gastrointestinal disorders in milk-fed infants. **World J Gastroenterol**; v. 14, n. 2, p. 248-54, 2008.

PINTO, Jader Ribeiro *et al.* Estabilidade à exposição solar dos traçantes azul brilhante e amarelo tartrazina utilizados em estudos de deposição de pulverização. **R. Bras. Agrociência**, Pelotas, v.13, n.1, p.105-107, jan-mar, 2007.

PRADO, M.A.; GODOY, H.T. Synthetic dyes in foods. **Alim. Nutr.**, Araraquara, v. 14, n. 2, p. 237-250, 2003.

QUEIROZ, Carmen Fabíola Otoni de. **Estudos sobre a intercalação dos corantes azul brilhante- FCF e azul de Comassie G-250 em DNA.** Universidade Federal de Uberlândia. Instituto de Química. Uberlândia-MG, 2007.

RASQUIN-WEBER, A.; HYMAN, P.E.; CUCCHIARA, S.; FLEISHER, D.R.; HYAMS, J.S.; MILLA, P.J. *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders. **Gut**; 45 Suppl 2, p. II60-8, 1999.

REMÉDIOS *et al.* Estudo espectroscópico de óleos derivados de frutos da palma. 17º CBECIMat - **Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais**, 15 a 19 de novembro de 2006, Foz do Iguaçu, PR, Brasil, 2006.

ROSSI, Pamela. **Avaliação de perigos microbiológicos no preparo de fórmulas infantis em lactário hospitalar.** Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia de Alimentos. SP: Campinas, 2007.

SANTOS, Paola de Souza. **Avaliação dos teores essenciais no leite materno de mães de recém-nascidos prematuros e a termo e em fórmulas infantis por meio da análise por ativação com nêutrons.** Dissertação [mestrado] em Ciências da Tecnologia Nuclear Aplicadas. Autarquia Associada à Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.

SANTOS, Rosana F.S. dos. **Ocorrência de *Enterobacter sakazakii* em fórmulas infantis para lactentes em hospitais e maternidades da região de Campinas/SP.**

Dissertação (mestrado) Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia de Alimentos - UNICAMP: Campinas, 2006.

SIIMES, M.A.; JARVENPAA, A.L. Prevention of anaemia and iron deficiency in very low birth weight infants. **J Pediatr**; v. 101, n. 28, p. 277-80, 1982.

SILVA, Roberta Claro da; GIOIELLI, Luiz Antonio. Lipídios estruturados: alternativa para a produção de sucedâneos da gordura do leite humano. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 1253-1261, 2009.

SOARES, Ana Cristina Fontenele; TAHAN, Soraia; MORAIS, Mauro Batista de. Efeito do tratamento convencional da constipação crônica funcional no tempo de trânsito orocecal e colônico total e segmentar. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 85, n. 4, Aug. 2009.

SOARES, Ana Cristina F.; LEDERMAN, Henrique M.; FAGUNDES-NETO, Ulysses; MORAIS, Mauro Batista de. Breath Hydrogen Test After a Bean Meal Demonstrates Delayed Oro-Cecal Transit Time in Children with Chronic Constipation. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 41, n. 2, August, 2005.

SOBRADO, Carlos Walter *et al.* Avaliação do tempo de trânsito colônico com marcadores radiopacos: estudo com voluntários assintomáticos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 3, June 2005.

SOUZA, M.F.T.; SILVA, G.A.P. Constipação crônica: prevalência no ambulatório do Hospital Geral de Pediatria do Instituto Materno Infantil de Pernambuco. **Rev Bras Saúde Matern Infant**; n. 1, p. 59-63, 2001.

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.

WEFFORT, Virginia R.S. Avanços nutricionais em fórmulas infantis. **Pediatria Moderna**, v. 48, n. 4, Abr.,2012.

11. ANEXOS

11.1 ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



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, Canela - Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1º andar.
 Cep. 40.110-160 - Salvador-Bahia telefax: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepmev.ufba.br

PARECER CONCLUSIVO

Na reunião deste Colegiado, ocorrida em 27 de Maio de 2009, foi aprovado o Parecer/Resolução Nº 047/2009 referente à execução do Projeto de Pesquisa **“Tolerância Gastrointestinal e Absorção de Cálcio Comparativa em Lactantes Saudáveis, Alimentados com Fórmulas à Base de Leite com Diferentes Combinações de Gordura. Protocolo AK76”** proposto pelo Pesquisador Responsável **Hugo da Costa Ribeiro Júnior**, Professor Adjunto, Doutor, lotado no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, e Coordenador do Centro de Pesquisa LIMA LIFSHITZ, com Estudos anteriores aprovados por esta Instituição nesta mesma linha investigatória: alimentação láctea. Imediatamente após esta aprovação foi solicitada, por Conselheiro, **“vista da aprovação”** que, subentendida como **“propositura para interposição de recurso”**, lhe foi concedida.

Formalizada a **“objeção”** foi apresentado o correspondente **“contraditório”** pelo Investigador proponente o que, após ciência do recorrente inicial, motivou a **“indicação”** pelo mesmo, em 17 de Junho de 2009, de quatro outros profissionais para atuarem como possível e eventual **“membro ad hoc”**, tendo sido citadas, apenas e exclusivamente, suas correspondentes habilitações funcionais mas sem endereços específicos. Em 22 de Junho de 2009 foi entregue neste Órgão, por preposto do Investigador Responsável, **“xerox”** do Parecer Nº 696/2007 e do Ofício Nº 1714/2007 procedentes da CONEP e pelo mesmo recebido em 28 de Setembro de 2007, os quais aprovaram processo investigatório correlato e metodologicamente equivalente ao presente quanto à impugnação formulada (cópias anexas).

Transcorridos quarenta e um dias de apreciação aprovativa do Parecer correspondente a esta proposição; consideradas as explanações expostas que dirimiram satisfatoriamente as objeções argüidas; tendo em consideração a válida e ética formação docente-assistencial-perscrutória do Proponente, neste episódio valorizada por esta interposta ação do recorrente com equivalência Doutoral, e, por fim, as inferências procedidas e convalidadas pela análise das documentações oriundas da CONEP anexadas, é de determinar-se a **expedição do Parecer/Resolução** que teve, necessariamente sua publicação cautelosamente adiada.

Salvador, 06 de Julho de 2009

[Handwritten signature]

 Prof. Dr. Edgard Santos



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, Canela - Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1.º andar.
Cep: 40.110-160 - Salvador-Bahia telefex: (71) 3283-8043 e-mail: cepncef@ufba.br homepage: www.cepncef.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.**

A. DOS SANTOS BARATA

Salvador, 27 de Maio de 2009

[Handwritten Signature]
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).



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, Canela – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1.º andar.
 Cep: 40.110-160 – Salvador-Bahia telefax: (71) 3283-8043 e-mail: cep@ufba.br homepage: www.cep@ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 047/2009

Registro CEP. 042/09 (Este nº 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/CPPHO/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.

11.2 ANEXO B - 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 certeza 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.

Consentimento AK76
Versão Modelo: 06 de abril de 2009

Página 1 de 1

Iniciais do Paciente: _____


Claudinéia Lima dos Santos
Secretária Executiva
Comitê de Ética em Pesquisa
UNESP



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

Consentimento AK76
Versão Modelo: 06 de abril de 2009

Página 2 de 2

Iniciais do Paciente: _____

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

Consentimento AK76

Versão Modelo: 06 de abril de 2009

Página 3 de 3

Iniciais do Paciente: _____

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

Consentimento AK76
Versão Modelo: 06 de abril de 2009

Página 7 de 7

Iniciais do Paciente: _____

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.

Consentimento AK76
Versão Modelo: 06 de abril de 2009

Página 9 de 9

Iniciais do Paciente: _____


Município de Santos
Secretaria Executiva
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/001/2004



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.

Consentimento AK76
Versão Modelo: 06 de abril de 2009

Página 10 de 10

Iniciais do Paciente: _____


Claudineia Lima dos Santos
Secretária Executiva
Comitê de Ética em Pesquisa
Maternidade Climério de Oliveira



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

Consentimento AK76
Versão Modelo: 06 de abril de 2009

Página 11 de 11

Iniciais do Paciente: _____


Fundação Líbni dos Santos
Secretaria Executiva
Departamento de Apoio em Pesquisa
Rua ...

[Handwritten signature]

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

Consentimento AK76
Versão Modelo: 06 de abril de 2009

Página 12 de 12

Iniciais do Paciente: _____


Claudineia Lima dos Santos
Secretaria Executiva
Comitê de Ética em Pesquisa
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

