

Fundamentos da Nutrição: *Faltering Growth*

O papel da nutrição
no manejo do *faltering
growth* nos primeiros
1.000 dias de vida



O *faltering growth* é um problema pediátrico comum

Os primeiros anos de vida representam o período no qual ocorrem crescimento e desenvolvimento em ritmo mais acelerado. Geralmente, **o crescimento normal ocorre dentro do espaço percentil de crescimento** em termos de aumento de peso ou altura.¹

Faltering growth (FG)

Redução no escore z de peso para idade (P/I^{}) de $\geq 1,0$ durante um período de ≥ 1 mês, excluindo os dois primeiros meses após o nascimento.¹**

Crescimento de recuperação (*catch-up*)

Aumento na velocidade de crescimento^{*} representado por um aumento fisiológico no escore z P/I^{**} após um período de FG; importante em lactentes com FG.¹**

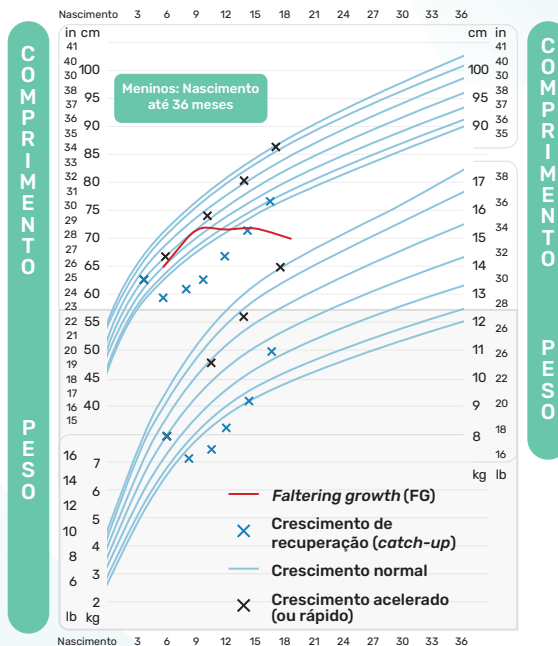
Crescimento normal

Alcançado após o crescimento de recuperação até o escore z P/I^{} ou percentil relevante antes do início do *faltering growth*.¹**

Crescimento acelerado (ou rápido)

Aumento no escore z P/I^{} $\geq 1,0$ ^{****} não precedido de FG.¹**

Alguns médicos podem hesitar (desnecessariamente) em tratar o FG devido a preocupações em promover um crescimento rápido (ou acelerado).¹



Adaptado de Cooke et al. 2023.

¹Espaço percentil = 0,67 escores z. ^{**}P/I: para idade. ^{***}Após recuperação de doença ou má nutrição. ^{****}Pode ocorrer espontaneamente ou ser promovido devido à superalimentação ou alimentação com fórmula. P/I, peso para idade.

O *faltering growth* pode ou não estar relacionado a uma doença¹

O FG relacionado a uma doença pode ser causado por um dos seguintes fatores ou uma combinação desses fatores:¹

Ingestão diminuída ou restrita devido a distúrbios de sucção ou deglutição, anorexia secundária* ou distúrbios alimentares

Maior necessidade nutricional devido à infecção e/ou inflamação**

Perda excessiva de peso devido a vômitos, má-absorção intestinal*** ou enteropatia perdedora de proteínas****

O FG não relacionado a doenças pode ser causado por:¹

Fatores psicossociais, socioeconômicos e ambientais

Vulnerabilidade à subnutrição e ao FG devido a **reservas corporais limitadas e maior necessidade de nutrientes** para o crescimento e desenvolvimento na infância



*Por exemplo, doenças cardíacas e/ou pulmonares, câncer, paralisia cerebral. **Por exemplo, doenças pulmonares, cardíacas, renais, hemato-oncológicas, neurológicas e endócrinas. ***Por exemplo, doença celíaca não tratada, fibrose cística, colestase ou insuficiência intestinal, incluindo síndrome do intestino curto, diarreia intratável e pseudo-obstrução intestinal crônica. ****Por exemplo, linfangiectasia intestinal, doença inflamatória intestinal e doença dermatológica grave.

As doenças crônicas são causas comuns do *faltering growth* relacionado a doenças em lactentes¹⁻⁶

Além da infecção e da inflamação, as condições crônicas que podem contribuir para o FG incluem:^{1,2}



Cardiopatia congênita (CC)



Doença pulmonar crônica



Fibrose cística



Paralisia cerebral



Doença inflamatória intestinal (DII) e outras doenças gastrointestinais



Câncer



Outras doenças importantes



Por exemplo,
lactentes com
cardiopatia congênita



Podem apresentar maior demanda metabólica devido ao aumento do consumo de oxigênio em repouso, hipóxia crônica e aumento do trabalho cardiorrespiratório.¹



Podem apresentar redução na ingestão de nutrientes devido à anorexia, fadiga, taquipneia, falta de ar, saciedade precoce e interrupção ou descontinuação da alimentação.³

Até **51%** dos lactentes com cardiopatia congênita podem estar desnutridos³⁻⁶

Em crianças hospitalizadas, o *faltering growth* relacionado a doenças é comum¹⁻⁹

A desnutrição relacionada a doenças em lactentes e crianças hospitalizadas varia de **5% a 50%**^{7,8}



Em lactentes com cardiopatia congênita, a prevalência de desnutrição pode chegar a **51%**³⁻⁶

Para **14%-32%** dos lactentes hospitalizados em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP), foi relatado desnutrição no momento da admissão¹



Um estudo canadense demonstrou que a hospitalização pode agravar ainda mais a desnutrição em lactentes e crianças:⁹

- O escore z P/I* médio foi menor na alta em comparação com a admissão
- ~50% das crianças perderam peso durante a internação hospitalar

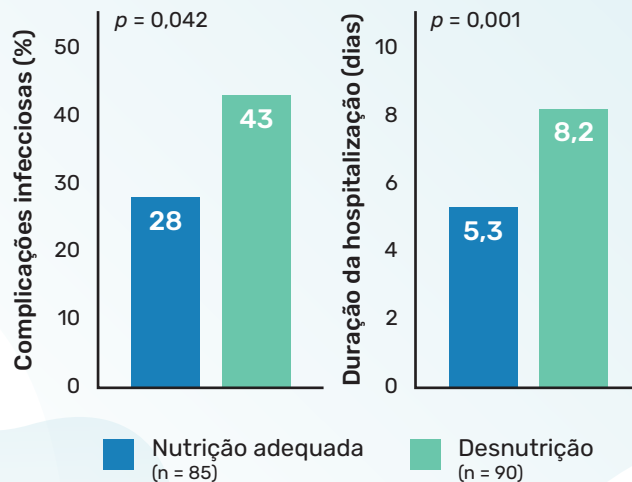
Impacto do *faltering growth* na saúde do lactente: consequências em curto prazo¹⁰⁻¹⁸

O impacto em curto prazo do FG em lactentes inclui:¹⁰⁻¹⁸



- Risco de função imunológica prejudicada
- Maior risco de infecções recorrentes
- Chance de má cicatrização de feridas e maior risco de complicações
- Risco de internações hospitalares mais longas (inclusive na UTIP) e taxas de readmissão mais altas
- Chance de aumento da duração da ventilação mecânica
- Risco de cirurgias postergadas, tempo de recuperação mais longo e taxas de mortalidade mais elevadas

A desnutrição aumenta as complicações infecciosas e o tempo de internação em pacientes de cirurgia pediátrica



Impacto do *faltering growth* na saúde do lactente: consequências em longo prazo^{1,19-29}



O *faltering growth* representa uma alta carga para os sistemas de saúde²⁴⁻²⁶

A recuperação tardia e a hospitalização prolongada contribuem significativamente para sobrecarregar o sistema de saúde²⁴⁻²⁶



Em comparação com lactentes não desnutridos:



Foi relatado que o **tempo de internação hospitalar** em crianças subnutridas é **~2,5 vezes maior**.²⁵



Foi constatado que os **custos hospitalares** para crianças subnutridas são **> 3 vezes mais elevados**.²⁵



A **subnutrição relacionada a doenças** leva a um **custo médico adicional** de 80 milhões de euros em crianças (com idades entre 1 mês e 17 anos) hospitalizadas na Holanda.²⁶

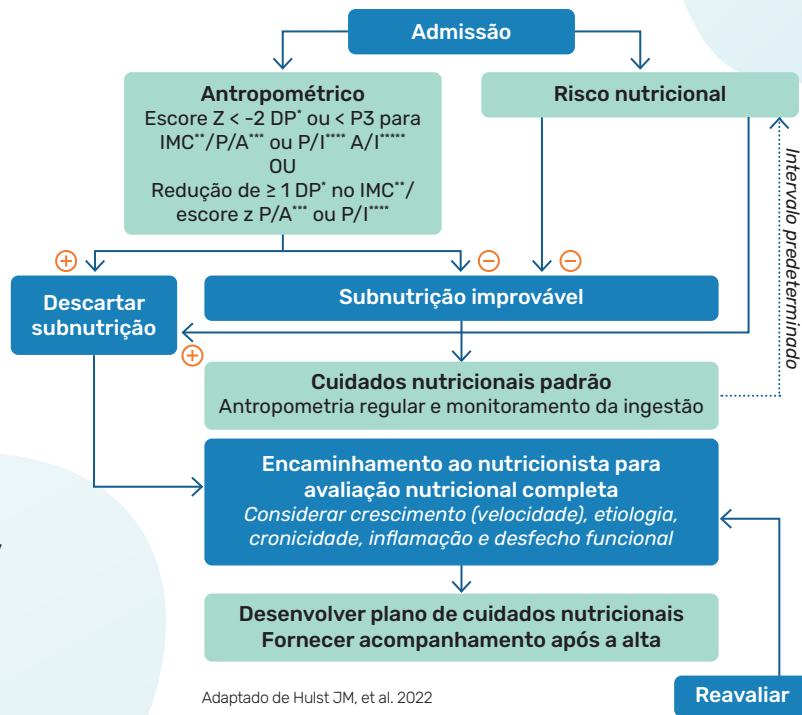


Foi relatado que crianças hospitalizadas com subnutrição tinham **~3,5 vezes** mais chances de necessitar de **cuidados domiciliares após a alta**.²⁵

Triagem, avaliação e diagnóstico do *faltering growth* ou subnutrição relacionada a doenças³⁰

- A subnutrição associada a doenças é um **problema pediátrico amplamente reconhecido**.³⁰
- No entanto, a **falta de definições clínicas padronizadas** pode impedir a triagem, a avaliação e o diagnóstico eficientes.³⁰
- O **algoritmo da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN)** permite a rápida identificação de crianças subnutridas ou em risco de deterioração nutricional.³⁰
- Para melhores resultados, deve ser instituída uma **equipe multidisciplinar** composta por profissionais de enfermagem, nutricionistas, gastroenterologistas, fonoaudiólogos, psicólogos, entre outros profissionais responsáveis pela nutrição e alimentação.³⁰

O algoritmo da ESPGHAN



Adaptado de Hulst JM, et al. 2022

*DP: desvio-padrão. **IMC: índice de massa corpórea. ***P/A: peso para altura. ****P/I: peso para Idade. *****A/I: altura para idade.

Diversas ferramentas de triagem nutricional estão disponíveis

A tabela a seguir apresenta diversas ferramentas de triagem diferentes e lista seus principais recursos³⁰

		Necessidade de medições	Vinculado ao plano de ação	Prevê o desfecho	Diferentes populações	Estado nutricional atual	Perda de peso/mudanças recentes	Antecipação de declínio/ingestão reduzida	Gravidade da doença
Ferramenta de triagem*	NRS	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓
	PNRS	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓
	STAMP	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓
	PYMS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	STRONG _{KIDS}	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	PeDiSMART	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓
	PNST	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗
	SPENS	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗

Adaptado de Hulst JM et al. 2022.

*NRS, Escore de Risco Nutricional; PNRS, Escore de Risco Nutricional Pediátrico; STAMP, Ferramenta de Triagem para Avaliação da Desnutrição e Crescimento; PYMS, Escore de Desnutrição Pediátrica de Yorkhill; STRONG_{KIDS}, Ferramenta de Triagem para Risco de Estado Nutricional e Crescimento; PeDiSMART, Ferramenta de Triagem de Risco de Desnutrição Pediátrica em Escala Digital; PNST, Ferramenta de Triagem Nutricional Pediátrica; PNRS, Escore para Triagem Nutricional Pediátrica.

Ferramentas específicas de triagem nutricional estão disponíveis para diferentes populações pediátricas³¹

As ferramentas de triagem* apropriadas com base na presença de condições específicas estão listadas abaixo:³¹

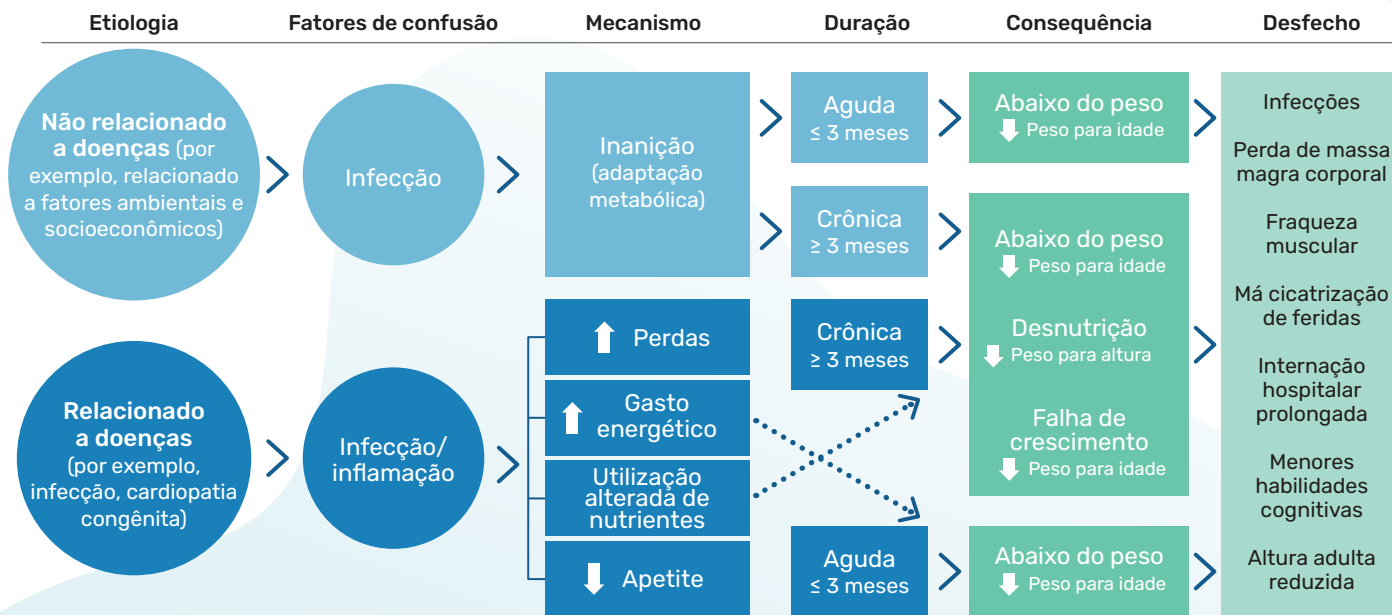
	PNRS	STAMP	PYMS	STRONG _{kids}	SGNA	iNEWS	OUTROS
DIAGNÓSTICO							
Anestesia	✓						
Atresia biliar				✓			
Queimaduras		✓	✓	✓			
Câncer				✓	✓ (PG-SGA)		SCAN TOOL
Paralisia cerebral					✓		Escore do risco de desnutrição
Fibrose cística							2 NST
DII		✓	✓	✓			
Lesão na medula óssea		✓					
Pacientes cirúrgicos				✓			
CENÁRIO							
Faculdades mistas/especializadas em doenças crônicas				✓			
Ambulatório clínico		✓					
IDADE							
Lactentes		✓		✓	✓	✓	NNST

Adaptado de Hulst JM et al. 2020.

*iNews, Escore de Alerta Precoce sobre Nutrição Infantil; NNST, Escore de Risco Nutricional Neonatal; PG-SGA, Avaliação Subjetiva Global Gerada pelo Paciente; PNRS, Triagem de Risco Nutricional Pediátrico; PYMS, Escore de Desnutrição Pediátrica de Yorkhill; SCAN, Ferramenta de Triagem Nutricional para Câncer Infantil; SGNA, Avaliação Nutricional Global Subjetiva; STAMP, Ferramenta de Triagem para Avaliação da Desnutrição em Pediatria; STRONG_{kids}, Ferramenta de Triagem para Risco de Estado Nutricional e Crescimento.

Para um bom manejo nutricional do *faltering growth*, é necessário compreender a condição subjacente¹

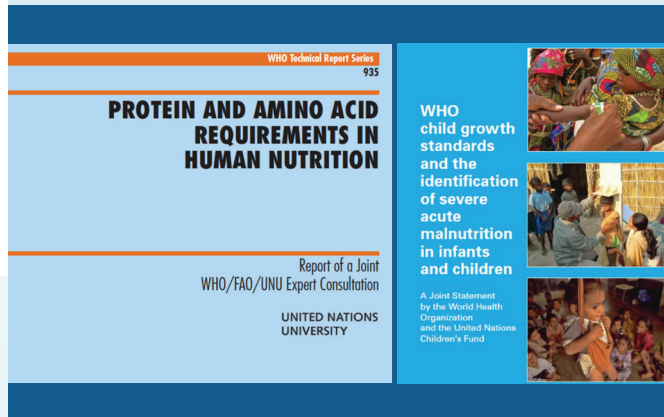
Fatores a serem considerados ao planejar estratégias de intervenção no manejo do FG:¹



Recomendações de diretrizes internacionais e regionais mencionam estratégias para o manejo nutricional do *faltering growth*³²⁻³⁵

Proposta recomendada de densidade nutricional para crianças com desnutrição moderada

Michael H. Golden



NICE Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados



Faltering growth: reconhecimento e manejo do faltering growth em crianças

Diretriz NICE

Publicado em: 27 de setembro de 2017

www.nice.org.uk/guidance/ng75

NICE Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados



Visão geral do faltering growth

NICE Pathways reúne, em um fluxograma interativo, todo o conteúdo publicado pelo NICE sobre um assunto. NICE Pathways é uma ferramenta interativa criada para ser utilizada on-line.

Última atualização do NICE Pathway: 22 de outubro de 2021

<http://pathways.nice.org.uk/pathways/faltering-growth>

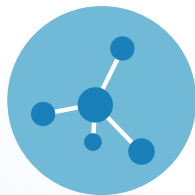
O manejo nutricional do *faltering growth* requer uma ingestão adequada de macronutrientes essenciais³⁵⁻⁴¹

Energia



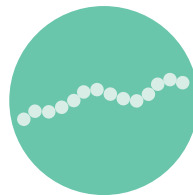
Para compensar menor ingestão, aumento das necessidades e/ou aumento das perdas.³⁵

Proteína



Idade, estado nutricional e condição clínica impactam as necessidades proteicas dos lactentes.³⁵

Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa



Essenciais para o desenvolvimento cognitivo e resposta imunológica.³⁶⁻⁴⁰

Prebióticos incluindo HMOs* e oligossacarídeos prebióticos com pesquisas bem estabelecidas



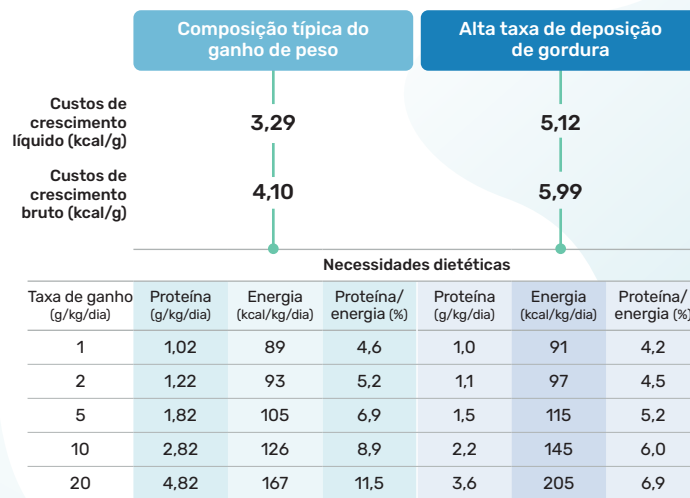
Para manutenção de uma microbiota intestinal saudável e desenvolvimento do sistema imunológico em lactentes.⁴¹

*HMOs, oligossacarídeos do leite materno.

Uma boa relação proteína-energia promove um crescimento de recuperação de alta qualidade³⁵

O relatório da OMS/FAO/UNU* de 2007 recomendou necessidades proteicas específicas para o crescimento de recuperação:³⁵

- A recomendação considerou diversas populações, inclusive de países com subnutrição grave generalizada.
- As necessidades proteicas de lactentes e crianças com perda de peso extrema foram estimadas em 9%-11,5% da energia total, dependendo da taxa e da composição do ganho de peso necessário (vide a tabela) para atingir uma proporção adequada de tecido magro e gordo.



Adaptado de WHO, 2007.

Um nível proteico de 2,6 g/100 kcal (10,4% de proteína) em alimentos é recomendado para crianças com desnutrição moderada.³²

Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa são essenciais para o desenvolvimento cognitivo e da função imunológica³⁶⁻⁴³

Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LCP), como ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido araquidônico (ARA), contribuem para:³⁶⁻⁴⁰



Desenvolvimento cognitivo



Função visual



Resposta imunológica




Lactentes com FG correm maior risco de apresentar comprometimento das habilidades cognitivas

Os especialistas recomendam que as fórmulas infantis contenham DHA e ARA em níveis que forneçam 100 mg de DHA/dia e 140 mg de ARA/dia^{42,43}


Os prebióticos, incluindo os HMOs*, são essenciais para o desenvolvimento da função imunológica em lactentes⁴¹⁻⁷²

Lactentes com FG necessitam de suporte nutricional adicional para auxílio no desenvolvimento do seu sistema imunológico comprometido e evitar o maior risco de infecções. **Os prebióticos são substratos utilizados seletivamente pelos microrganismos do hospedeiro, conferindo assim um benefício à saúde.**⁴⁷

- 
- Os HMOs* previnem infecção bifidobacteriana, promovem a maturação intestinal e fortalecem a barreira intestinal *in vitro*.^{41,48-59}
 - Os HMOs* podem modular o desenvolvimento da resposta imune neonatal por meio de interações diretas com células dendríticas, afetando as populações de células imunes e a secreção de citocinas.^{41,60}
 - Foi relatado que as fórmulas infantis com ingredientes lácteos adicionadas de HMOs* sintéticos alteram os desfechos, aproximando-os dos desfechos observados em lactentes em aleitamento materno, incluindo a composição do microbioma intestinal e os marcadores imunológicos intestinais.⁶¹
 - Os efeitos benéficos dos HMOs* manifestam-se como uma combinação dos efeitos de diversos oligossacarídeos.⁶²⁻⁶⁶

Embora existam vários prebióticos adequados para uso em fórmula infantil, a mistura de scGOS/IcFOS** é a mais estudada (> 40 estudos; 90 publicações).⁶⁷⁻⁶⁹


A mistura de scGOS/IcFOS:^{**67,70-72}




Reflete a **quantidade, diversidade e funcionalidade** dos oligossacarídeos no leite materno



Melhora a consistência das fezes



Modula a microbiota intestinal de forma mais semelhante à de lactentes em aleitamento materno



Reduz infecções e episódios de febre

*HMOs, oligossacarídeos do leite humano; **scGOS/IcFOS, galacto-oligossacarídeos de cadeia curta/fruto-oligossacarídeo de cadeia longa.

A deficiência de micronutrientes pode ter consequências graves no crescimento e desenvolvimento infantil^{32,73}

Um desequilíbrio discreto ou parcial nos micronutrientes é comumente observado nos lactentes e pode afetar a suscetibilidade à infecção, bem como o crescimento e desenvolvimento.⁷³



Estão disponíveis recomendações baseadas em consenso sobre as necessidades de micronutrientes de crianças com desnutrição moderada, a fim de orientar as necessidades de micronutrientes de lactentes que necessitam de suporte nutricional.³²

Na impossibilidade do aleitamento materno, fórmulas infantis hipercalóricas podem ser consideradas para bebês com falha de crescimento¹

Especialistas em manejo nutricional de lactentes com FG recomendam:¹

A amamentação deve ser estimulada tanto no FG relacionado quanto no não relacionado a doenças e, somente quando necessário, a fortificação do leite materno, alimentação por copo ou fórmula infantil devem ser consideradas.

Em bebês alimentados com fórmulas infantis, alimentos altamente energéticos e prontos para uso que possuem eficácia comprovada, quando disponíveis, podem ser prescritos. Caso contrário, as fórmulas infantis em pó, disponíveis localmente, podem ser usadas, seguindo as orientações de segurança e higiene da OMS para seu preparo.

Modulação apenas de gorduras ou carboidratos feitas de forma isolada ou adicionadas à alimentação devem ser evitadas uma vez que podem reduzir a proporção proteína/energia.

O manejo nutricional do FG relacionado ou não a doenças para os bebês, onde a alimentação complementar foi iniciada, pode incluir fortificação de alimentos aceitos e alimentos que naturalmente possuem alto valor energético que estão disponíveis localmente, como estratégia no tratamento.

Deve-se optar pela alimentação enteral (ou por sonda) caso não seja possível atender, por via oral, as necessidades nutricionais especificadas no plano de manejo nutricional.

Uma equipe multidisciplinar de suporte nutricional deve realizar o acompanhamento do manejo nutricional, a fim de minimizar o risco de complicações associadas à nutrição enteral.

O plano de manejo nutricional deve especificar uma meta adequada de crescimento de recuperação, que deve ser acompanhada em um intervalo considerado apropriado pelo profissional de saúde, pelo serviço de saúde disponível e com base na gravidade do *faltering growth*.

São necessárias mais investigações para a obtenção de mais conhecimento sobre as causas e o manejo nutricional do FG, bem como para a implementação de intervenções financeiramente viáveis nas comunidades, como forma de combater o FG nas populações desfavorecidas.³²

O leite materno é o melhor alimento para os lactentes e, até o 6º mês, deve ser oferecido como fonte exclusiva de alimentação, podendo ser mantido até os dois anos de idade ou mais.

As gestantes e nutrizas também precisam ser orientadas sobre a importância de ingerirem uma dieta equilibrada com todos os nutrientes e da importância do aleitamento materno até os dois anos de idade ou mais.

As mães devem ser alertadas que o uso de mamadeiras, de bicos e de chupetas pode dificultar o aleitamento materno, particularmente quando se deseja manter ou retornar à amamentação; seu uso inadequado pode trazer prejuízos à saúde do lactente, além de custos desnecessários.

As mães devem estar cientes da importância dos cuidados de higiene e do modo correto do preparo dos substitutos do leite materno na saúde do bebê.

Cabe ao especialista esclarecer previamente às mães quanto aos custos, riscos e impactos sociais desta substituição para o bebê.

É importante que a família tenha uma alimentação equilibrada e que sejam respeitados os hábitos culturais na introdução de alimentos complementares na dieta do lactente, bem como sejam sempre incentivadas as escolhas alimentares saudáveis.

Referências

1. Cooke R et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Jul 1;77(1):7-15.
2. Mehta NM et al. and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:460-81.
3. Miller AN, Naples A. *Neoreviews.* 2023;24(8):e492-e503.
4. Toole BJ et al. *Congenit Heart Dis.* 2014;9:15-25.
5. Diao J et al. *J Pediatr.* 2022;242:39-47.e4.
6. Murni IK et al. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281753.
7. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. *Clin Nutr.* 2008; 27: 72-6.
8. Joosten KFM and Hulst JM. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 590-6.
9. Bélanger V et al. *J Pediatr.* 2019;205:160-167.e6.
10. Aguilera et al. *BMC public health.* 2019;19(1):1419.
11. Meyer R et al. *Journal of human nutrition and dietetics.* 2019;32(2):175-84.
12. Le TN et al. *Journal of cystic fibrosis.* 2019;18 Suppl 2:S82-s7.
13. Capriati T et al. Expert review of clinical immunology. 2019;15(1):97-104.
14. Marino LV JM et al. *Nutrition C, editor.* 2019.
15. Marino LV et al. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2018;37(4):1430-6.
16. Larson-Nath C, St. Clair N. *Goday P. Clinical Pediatrics.* 2018;57(2):212-219.
17. Larson-Nath C. *Goday P. Nutrition in Clinical Practice.* 2019. 57(2):212-219.
18. Secker et al. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007 85(4): 1083-1089.
19. Rudolf MC, Logan S. *Archives of disease in childhood.* 2005;90(9):925-31.
20. World Health O. *Global Database on Child Growth and Malnutrition: Child growth indicators and their interpretation.* www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index2html. 2012.
21. World Health Organization, UNICEF. *WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children.* 2009.
22. Fink G et al. *The American journal of clinical nutrition.* 2016;104(1):104-12.
23. Crookston BT et al. *The American journal of clinical nutrition.* 2013;98(6):1555-63.
24. Kittisakmontri K, Sukhosa O. *Clin Nutr ESPEN.* 2016;15:38-43.
25. Abdelhadi RA et al. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(5):623-35.
26. Freijer K et al. *Clin Nutr.* ESPEN 2018;23:228-233.
27. Huyentruyt K et al. *Acta Paediatr.* 2013;102(10):e460-6.
28. Gamba-Arroz M et al. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(1):157-63.
29. McCarthy A et al. *Nutrients.* 2019;11(2):236.
30. Hulst JM et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 May 1;74(5):693-70.
31. Hulst JM et al. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020 May;23(3):203-9.
32. Golden MH. *Food Nutr Bull.* 2009 Sep;30(3 Suppl):S267-342.
33. National Institute for Health and Care Excellence. *Faltering growth: recognition and management of faltering growth in children. NICE Guideline, 2017.* Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng75/resources/faltering-growth-recognition-and-management-of-faltering-growth-in-children-pdf-1837635907525>.
34. National Institute for Health and Care Excellence. *Faltering growth overview: recognition and management of faltering growth in children. NICE Pathways reúne, em um fluxograma interativo, todo o conteúdo publicado pelo NICE sobre um assunto. NICE Pathways é uma ferramenta interativa criada para ser utilizada on-line.* Disponível em: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/faltering-growth>.
35. World Health Organization. *Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;(935):1-265.
36. Gould JF, Smithers LG, Makrides M. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:531-44.
37. Janssen CI, Kiliaan AJ. *Prog Lipid Res.* 2014;53:1-17.
38. Shulkin M et al. *J Nutr.* 2018;148:409-18.
39. Lepping RJ et al. *Dev Psychobiol.* 2019;61:5-16.
40. Richard C, Lewis ED, Field CJ. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41:461-75.
41. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H et al. *Acta Paediatr.* 2017;106(7):1150-1158.
42. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). 2013. *Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union.* EFSA Journal. 2013;11:3408.
43. Koletzko B et al. *Ann Nutr Metab.* 2014;65:49-80.
44. Salminen S, Szajewska H, Knol J. *The Biotics Family in Early Life.* Edited Wiley: vol. 4, 2019.
45. Moro G et al. *Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34(3):291-5.
46. Bruzzese, Eugenia et al. "A formula containing galacto- and fructooligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study." *Clinical Nutrition* 28.2 (2009): 156-161.
47. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. *A roundup of the ISAPP consensus definitions: probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics and fermented foods.* Disponível em: <https://isappscience.org/a-roundup-of-the-isapp-consensus-definitions-probiotics-prebiotics-synbiotics-postbiotics-and-fermented-foods/>. Acessado em janeiro de 2024.
48. Bode L. *Glycobiology.* 2012;22(9):1147-62.
49. Carr LE, et al, *Front Immunol.* 2021;12:604080.
50. Kostopoulos I, et al, *Sci Rep.* 2020;10(1):14330.
51. Musilova S, et al, *Benef Microbes.* 2010;1(5):273-83.
52. Holscher HD et al. *J Nutr.* 2014;144(5):586-91.
53. Holscher HD, Bode L, Tappenden KA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):296-301.
54. Kuntz S, et al, *Br J Nutr.* 2008;99(3):462-71.
55. Perdijk O, et al, *Front Immunol.* 2019;10:94.
56. Cheng L, et al, *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(5):e1900976.
57. Natividade JM, et al, *Nutrients.* 2020;12(10):3047.
58. Varasteh S, et al, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(S1):N-P-016.
59. Wu RY, et al, *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(3):e1800658.
60. Xiao L, Leusinik-Muis T, Kettelarij N et al. *Front Immunol.* 2018;9:452.
61. Schönknecht YB et al. *Nutrients.* 2023; 15(16):3622.
62. Boehm G, Moro G. *J Nutr.* 2008;138(9):1818S-1828S.
63. Scholtens PA, et al, *World J Gastroenterol.* 2014;20(37):13446-52.
64. Miqdady M, et al, *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020; 23(1):1-14.
65. Moro G, Boehm G. *Funct Food Rev.* 2012;4:101-13.
66. Salminen S, et al, *Nutrients.* 2020;12(7):1952.
67. Salminen S, Szajewska H, Knol J, Eds. *The Biotics Family in Early Life.* Chichester, UK: John Wiley and Sons Ltd, 2019.
68. Patel RM, Denning PW. *Clin Perinatol.* 2013;40:11-25.
69. Boehm G, Stahl B, Jelinek J et al. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:18-21.67.
70. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. *Cordoba, Argentina.* 1-4 Outubro 2001.
71. Ayeche-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M et al. *Front Pediatr.* 2018;6:239.
72. Fanaro S, Jelinek J, Stahl B et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:186-90.
73. Bender DA. *J R Soc Health.* 2003;123:154-8.
74. [SBP. 2018] *Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação para a alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola.* Departamento de Nutrologia, 4ª ed. Rio de Janeiro, 2018.