



ARTIGO ORIGINAL

Comparação entre uma fórmula infantil pré-espessada e fórmula de espessamento caseiro no tratamento do refluxo gastroesofágico

Comparison between pre-thickened and home-thickened formulas in gastroesophageal reflux treatment

Francisco J. Penna¹, Rocksane C. Norton¹, Anfrisina S.T. Carvalho², Beatriz C.T. Pompeu², Gustavo C. Penna³, Marisa F. Ferreira³, Cristiano G. Duque³, Juliana Couto³, Júnia X. Maia³, Plínio Flores³, José Francisco Soares⁴

Resumo

Objetivo: o presente estudo foi realizado com o objetivo de comparar a eficácia de uma fórmula infantil pré-espessada (Nan AR) com fórmula convencional, de espessamento caseiro, com amido de milho, na redução de episódios de regurgitações e vômitos de lactentes com refluxo gastroesofágico (RGE).

Métodos: foram estudadas 100 crianças, menores de 12 meses de idade, que não faziam uso de leite materno exclusivo. Por sorteio, 48 receberam fórmula convencional, e 52 receberam fórmula infantil pré-espessada (Nan AR), com comparação dos resultados clínicos após 3 meses.

Resultados: não houve diferença estatisticamente significativa na melhora ou cura dos sintomas entre os dois grupos, tendo sido ambos os tratamentos eficazes.

Conclusões: o espessamento dietético, seja com fórmulas infantis especiais, seja com medidas caseiras, tem eficácia semelhante no tratamento do refluxo gastroesofágico do lactente.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(1):49-54: refluxo gastroesofágico, tratamento dietético, criança.

Abstract

Objective: the purpose of this study was to compare the effectiveness of a pre-thickened infant formula (Nan AR) with a conventional homemade formula in the reduction of regurgitation and vomiting in infants with gastroesophageal reflux.

Methods: a hundred children, under 12 months, not exclusively breast feeding, were select for the study. Forty-eight were treated with conventional formula with starch and 52 with pre-thickened infant formula.

Results: there was no statistically significant difference between the two groups in the improvement or cure of symptoms, each treatment having been effective.

Conclusions: thickened formulas, pre-thickened or home-thickened, have shown the same efficacy in the management of gastroesophageal reflux in children.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(1):49-54: gastroesophageal reflux, diet treatment, child.

1. Doutor, Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG e Dep. de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.
2. Mestre, Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG e Dep. de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Estudante de graduação, Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, Dep. Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.
4. Dep. de Estatística do Instituto de Ciências Exatas/UFMG.

Fontes financiadoras: Unidade de Negócios de Nutrição – Nestlé, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais.

Artigo submetido em 19.02.02, aceito em 25.09.02.

O refluxo gastroesofágico (RGE), definido como o fluxo retrógrado involuntário do conteúdo gástrico para o esôfago, constitui uma das três principais causas de consulta em gastroenterologia pediátrica, sendo responsável por 75% das doenças do esôfago¹. Pode ser fisiológico ou patológico, dependendo das complicações associadas.

O RGE fisiológico é comum nos primeiros meses de vida, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. As regurgitações pós-alimentares surgem entre o nascimento e os

quatro meses, com resolução espontânea, na maioria dos casos, até um ano de idade. A intensidade dos sintomas diminui bastante após seis meses². O RGE é patológico quando, além de vômitos e regurgitações, estão presentes outros sinais e sintomas, com comprometimento do estado clínico geral do paciente. Pode ser primário (devido a uma disfunção na junção esôfago-gástrica), ou secundário (quando resultante de outras condições clínicas, como, por exemplo, alergia alimentar ou obstrução intestinal)³.

Estudos mostram que, embora muitos fatores contribuam para a gênese do refluxo gastroesofágico, o principal mecanismo etiológico é o relaxamento transitório inadequado do esfíncter esofágico inferior (EEI)^{4,5}. Este é definido como o relaxamento do EEI independente da deglutição, não acompanhado de contração peristáltica do esôfago e com duração maior que 5 segundos⁶.

Após um episódio de RGE, surgem uma ou duas ondas peristálticas, induzidas pela deglutição, que retiram 90% do material refluído para o esôfago distal, e o ácido residual é neutralizado pela saliva deglutida⁷. Durante o sono, a salivagem e a deglutição diminuem, aumentando a vulnerabilidade do esôfago à lesão do refluxo⁸. O grau de exposição do esôfago distal ao ácido refluído é o fator mais importante na determinação da doença do refluxo. Quando o pH esofágico sobe acima de 4,0, o material refluído não causa lesão na mucosa esofágica^{9,10}.

Embora regurgitações e vômitos sejam as manifestações mais frequentes na criança, estudos mostram que menos de 20% do material refluído para o esôfago distal é regurgitado por lactentes com RGE¹¹. Essa talvez seja uma das justificativas para a ocorrência de outros sintomas associados ao refluxo patológico, como broncoespasmo, tosse noturna, sinusites, otites, laringites, irritabilidade, dor epigástrica, baixo ganho ponderal.

Vários exames complementares podem ajudar no diagnóstico do RGE, cada um deles com uma indicação específica. A radiografia contrastada ao deglutir, do esôfago, estômago e duodeno (REED), com trânsito intestinal, pode ser utilizada para o diagnóstico de distúrbio de deglutição, estenose, má rotação, hérnia de hiato e outras formas de obstrução do trato digestivo¹². A endoscopia digestiva alta é a técnica de escolha para as crianças com sintomas sugestivos de esofagite péptica¹². A cintilografia com Tc 99m é útil para estudar o esvaziamento gástrico e para detectar a presença de aspiração¹². A ultra-sonografia é um método novo para o diagnóstico de RGE oculto, já estando bem estabelecida sua importância na avaliação do esvaziamento gástrico¹³. A pHmetria documenta a acidificação esofágica durante períodos prolongados, ao longo das atividades habituais dos pacientes. Permite associar acidificação esofágica com outros sintomas, principalmente respiratórios¹⁴.

O tratamento do RGE fisiológico deve ser realizado inicialmente sem medicamentos, pois, a maioria tende a melhorar espontaneamente com o crescimento da criança².

O primeiro passo do tratamento é a orientação adequada dos pais sobre o que é o RGE, e que, na maioria das vezes, trata-se de um processo fisiológico sem maiores complicações¹⁵. Outras medidas recomendadas são o decúbito dorsal ou lateral, com cabeceira elevada em 20 ou 30 graus, e adequação da dieta¹⁶. O Nan AR é uma fórmula infantil anti-regurgitação, para lactentes, que pode ser introduzida desde o nascimento.

Este estudo foi desenvolvido para comparar a eficácia de duas dietas como tratamento coadjuvante para o RGE. A primeira, denominada *convencional*, constitui-se de leite de vaca integral em pó, enriquecido com vitaminas ou fórmula infantil modificada (fórmula infantil de partida e de seguimento conforme a idade), espessada no domicílio. A segunda dieta, denominada *fórmula infantil pré-espessada*, constitui-se da fórmula infantil anti-regurgitação (Nan AR).

Método

Este foi um estudo caso-controle prospectivo, em 100 crianças com RGE. Após a consulta de admissão, os pacientes foram acompanhados durante três meses no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Durante o primeiro mês, esse acompanhamento foi semanal e, posteriormente, quinzenal, num total de 8 consultas para cada paciente.

Foram incluídas neste estudo todas as crianças de 0 a 12 meses de idade, com diagnóstico clínico de RGE, que procuraram o Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de junho de 1999 a agosto de 2000, cujas famílias concordaram em participar, após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Foram excluídos pacientes com RGE patológico secundário a outras patologias, como malformações do trato digestivo alto, distúrbios de motilidade intestinal e deglutição, paralisia cerebral e doenças genético-metabólicas. Excluiu-se, também, crianças com RGE oculto (sem sintomas como vômitos ou regurgitações), esofagite confirmada por endoscopia, quadros de alergia ao leite de vaca e pacientes em uso de leite materno exclusivo.

As crianças foram selecionadas através de escolha aleatória para participar de um dos grupos: um grupo recebeu a fórmula convencional (produtos A, B ou C de acordo com a idade da criança) acrescida de espessamento domiciliar com amido de milho, e o outro recebeu a fórmula infantil anti-regurgitação (Nan AR) (produto C).

Na Tabela 1, estão discriminadas as diversas preparações lácteas usadas durante o estudo. O produto A foi a fórmula infantil de partida (para crianças de 0 a seis meses de idade), o produto B a fórmula infantil de seguimento (para crianças após seis meses de idade), o produto C constituiu a fórmula anti-regurgitação (Nan AR).

Tabela 1 - Composição das fórmulas em estudo

		Produto A	Produto B	Produto C
Valor energético	kcal/kg	100/418	100/418	100/418
Valor energético	kcal/100 ml	67	67	67
Gorduras	g	5,1	4,4	4,7
Proteínas totais	g	2,24	3,3	2,6
Carboidratos	g	11,4	11,8	11,8
Fibras alimentares	g	-	-	-
Minerais	g	0,37	0,64	0,57
Sódio	mg	24	44	37
Potássio	mg	98	135	116
Cloreto	mg	65	87	79
Cálcio	mg	63	114	92
Fósforo	mg	31	82	74
Magnésio	mg	7	9	8
Manganês	µg	7	7	11
Umidade	g	0,59	0,62	0,61
Vitamina A	UI	350	400	350
Vitamina D	UI	60	903	60
Vitamina E	UI	1,2	1,2	1,2
Vitamina K1	µg	8	4,5	8
Vitamina C	mg	10	10	10
Vitamina B1	mg	0,07	0,15	0,07
Vitamina B2	mg	0,15	0,24	0,15
Niacina	mg	1	2,7	1
Vitamina B6	mg	0,075	0,2	0,075
Ácido fólico	µg	9	30	9
Ácido pantotênico	mg	0,45	0,7	0,45
Vitamina B12	µg	0,3	0,2	0,3
Biotina	µg	2,2	3,4	2,2
Colina	mg	10	10	10
Inositol	mg	5	5	5
Taurina	mg	8		8
Carnitina	mg	1,6		1,6
Ferro	mg	1,2	1,7	1,2
Iodo	µg	15	21	15
Cobre	mg	0,06	0,12	0,06
Zinco	mg	0,75	1,2	0,75
Relação Ca/P		2,0	1,4	1,2

Os grupos foram comparados de acordo com a aceitação das dietas e em relação ao número de episódios de vômitos e regurgitações. Esses dados foram obtidos através de um questionário que era aplicado ao responsável pela criança a cada retorno. Além disso, os pacientes eram medidos e pesados com um mesmo equipamento pelos pesquisadores. Considerou-se como regurgitação quando o alimento retornava passivamente à boca da criança, sem estar acompanhado de outras alterações, e vômitos quando ocorriam náuseas e mal-estar associados.

Utilizaram-se as características socioeconômicas (renda familiar, número de moradores na casa, se a casa era alugada e escolaridade materna) e antropométricas dos

pacientes, obtidas no questionário e no exame de cada grupo, para avaliar se os dois grupos eram semelhantes.

Através do questionário, observou-se se a criança apresentava alguma outra sintomatologia associada, como cólicas, diarreia, distensão abdominal ou constipação intestinal.

Considerou-se curado o paciente em que houve desaparecimento dos sintomas iniciais, e teve melhora clínica quando ocorreu redução de 50% ou mais na frequência das regurgitações ou vômitos.

Os dois grupos foram comparados nas suas características básicas, utilizando-se os testes *t* de Student, Wilcoxon, qui-quadrado e regressão logística ordinal¹⁷, conforme as

características e escala usada para registrar cada variável. Utilizaram-se os programas minitab e SPSS. Para a comparação de perfis de evolução, usou-se a técnica de análise longitudinal para dados ordinais¹⁸.

Resultados

Através de escolha aleatória, 48 pacientes foram selecionados para o grupo que recebeu a dieta convencional, e 52 para o que foi administrada a fórmula infantil pré-espessada (Nan AR).

Os dados referentes às características socioeconômicas (Tabela 2) mostraram que a seleção aleatória foi válida, pois não se constataram diferenças entre os dois grupos. Nesta tabela, a escolaridade da mãe foi registrada na escala intervalar em que os valores têm a seguinte interpretação substantiva: (1) sem escolaridade, (2) 1º grau incompleto, (3) 1º grau completo, (4) 2º grau incompleto, (5) 2º grau completo, (6) 3º grau incompleto, e (7) 3º grau completo.

A gravidade da doença foi avaliada pela frequência de vômitos registrada em escala intervalar (Tabela 3), na qual os valores têm o seguinte significado: (0) ausência de vômitos, (1) até 3 vezes por semana, (2) de 4 a 6 vezes por semana, (3) de 7 a 10 vezes por semana e (4) mais de 10 vezes por semana; e pela frequência de regurgitações registrada na escala: (0) não teve, (1) até 1 por dia, (2) de 2 a 4 por dia, (3) de 5 a 7 por dia e (4) mais de 7 por dia.

A presença de outros sintomas associados, como cólicas, diarreia, distensão abdominal, ou constipação intestinal foi avaliada considerando-se como presente quando expressa pelo número um e ausente, pelo zero. A média de cada grupo pode ser avaliada na Tabela 3.

A aceitação das dietas foi muito boa nos dois grupos.

Dentro do grupo convencional, 42 crianças apresentavam regurgitações, e no grupo que recebeu a fórmula infantil pré-espessada, 48 pacientes relataram essa sintomatologia.

Ao fim de 8 consultas, os 42 pacientes do grupo convencional tiveram uma proporção de cura de 40,5%, e os 48 pacientes do grupo em uso da fórmula infantil pré-espessada, uma proporção de cura de 52,1%, pois não apresentavam mais os sintomas iniciais. A diferença entre estas duas proporções não é significativa pelo teste exato de Fisher ($p=0,297$).

Observou-se uma proporção de melhora de 78,6% no tratamento convencional, e de 77,1% no grupo em uso da fórmula pré-espessada, já que, nesses grupos, ocorreu uma redução da sintomatologia em 50%. Esta diferença não é significativa pelo teste exato de Fisher ($p=1,00$).

Registrou-se, ainda, para cada paciente, o estágio do RGE ao fim das 7 consultas de seguimento, na seguinte escala: (1) cura, (2) melhora clínica, (3) estabilidade, (4) piora, através da técnica de regressão logística ordinal, o que se denominou *desfecho*. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,413$).

Cada paciente gerou 7 observações que constituíram o seu *perfil* de evolução clínica. A comparação mais exigente entre os dois grupos é aquela feita através dos perfis dos pacientes. Como os elementos constituintes do perfil são observações ordinais, para fazer a comparação, foi necessário o uso de técnica estatística mais sofisticada²⁶. Também aqui não se observou diferença estatisticamente significativa ($p=0,30$).

Para comparar os dois grupos em relação à ocorrência de vômitos, usamos os mesmos critérios e opções utilizados para a regurgitação.

Dentre o grupo que recebeu a fórmula pré-espessada, 33 pacientes queixavam-se de vômitos, e no outro grupo, 28 crianças apresentavam esse sintoma.

Ao fim de 7 consultas, dos 28 pacientes do grupo convencional, para os quais foi possível avaliar a ocorrência de cura, 60,7% estavam curados. Analogamente, no grupo fórmula pré-espessada, tivemos 33 pacientes e proporção de cura de 66,7%. A diferença entre estas duas proporções não é significativa pelo teste exato de Fisher ($p=0,790$).

Tabela 2 - Características antropométricas dos pacientes, no início do estudo, e socioeconômicas, de suas famílias

	Fórmula convencional (n= 48)	Nan-AR (n= 52)	Valor p
Renda familiar (salários-mínimos)	2,39	2,57	0,495*
Número de moradores na casa	5,0	5,0	0,738*
Casa alugada (sim ou não)	27%	19%	0,351§
Escolaridade materna	3,0	2,8	0,714*
Peso (kg)	6,560	6,285	0,473*
Altura (cm)	62,95	61,46	0,313*

* Teste t para comparação de duas médias.

§ Teste do qui-quadrado.

Tabela 3 - Comparação dos dois grupos, segundo a severidade da doença no início do estudo

	Fórmula convencional (n= 48)	Nan-AR (n= 52)	Valor p
Vômito	1,96	2,08	0,749*
Regurgitação	2,83	2,80	0,894*
Cólicas (sim ou não)	0,19	0,12	0,353§
Diarréia (sim ou não)	0,12	0,05	0,320§
Distensão abdominal (sim ou não)	0,06	0,14	0,290§
Constipação intestinal (sim ou não)	0,12	0,09	0,775§

* Teste t para comparação de duas médias.

§ Teste do qui-quadrado.

Observou-se uma proporção de melhora de 72% dos 25 pacientes no tratamento convencional, e de 69,7% dos 33 pacientes do grupo em uso da fórmula infantil pré-espessada. Esta diferença não é significativa pelo teste exato de Fisher (p=1,00).

Quanto ao que se denominou *desfecho*, a comparação entre os dois grupos através da regressão logística ordinal não constatou diferença significativa (p=0,329).

Não se observou diferença estatisticamente significativa no perfil dos dois grupos (p=0,092).

Discussão

Sabe-se que medidas dietéticas são muito importantes no tratamento do RGE, sendo preconizado o espessamento das dietas lácteas, o aumento da frequência da alimentação e a diminuição do volume de cada refeição. Estudos demonstraram que a maior viscosidade do alimento reduz os episódios de RGE^{15,16,19-21}. O espessamento da dieta pode ser realizado através de fórmulas anti-regurgitação e da adição de hidratos de carbono (amido de cereais) ao leite²². Soluções de alta osmolaridade diminuem o esvaziamento gástrico²³ e aumentam a frequência de episódios de RGE²⁴.

Este estudo foi desenhado para comparar a eficácia do tratamento dietético do refluxo gastroesofágico feito com fórmula infantil pré-espessada (Nan AR) com fórmula de espessamento convencional. Os dois grupos foram selecionados de forma aleatória e apresentavam dados semelhantes quanto à avaliação antropométrica das crianças e às características socioeconômicas das famílias.

Na fórmula infantil anti-regurgitação (Nan AR), os hidratos de carbono são distribuídos em lactose (76%) e amido de milho (24%). A presença de amido pré-gelatinizado (1,9g/100ml) proporciona viscosidade adequada para reduzir o número de regurgitações. Apresenta aporte calórico de 67 kcal/100ml, distribuídas em carboidratos (47,4%),

proteínas (10,4%) e gorduras (42,2%). Não contém aditivos. Os níveis de oligoelementos, vitaminas e proteínas são adaptados às necessidades nutricionais do lactente. A relação de caseína (70%) e proteínas lácteas solúveis (30%) contribui para reduzir a acidez do conteúdo gástrico e os episódios de regurgitações. A gordura (80% do leite e 20% óleo de milho) encontra-se em teor adequado (4,7g/100ml). São adicionados óleos vegetais para fornecer quantidades necessárias de ácido linoléico e linolênico.

Vários trabalhos já foram realizados para demonstrar a eficácia do uso do Nan AR no auxílio do tratamento do RGE. Pina e Carnicé²⁵ estudaram 25 lactentes, menores de 4 meses, com diagnóstico de RGE fisiológico, que fizeram uso da fórmula citada durante 14 dias. Observaram a resolução dos sintomas em 10 casos e melhora nos outros 15 em um período de 14 dias. Valverde et al.²⁶ analisaram 51 lactentes e verificaram melhora da sintomatologia a partir sétimo dia de seu uso. Apenas uma criança apresentou efeito colateral associado ao leite, meteorismo. Benavent et al.²⁷ observaram, também, melhora do RGE após o uso da fórmula infantil anti-regurgitação Nan AR, sendo que eles não utilizaram medidas posturais no tratamento. Calderón et al.²⁸ demonstraram boa aceitação da fórmula em 96,6% dos casos.

Neste estudo, a comparação entre as fórmulas pré-espessada Nan AR e pós-espessada (leite com amido de milho) não mostrou diferenças estatisticamente significantes na melhora, ou desaparecimento dos sintomas. Não foram verificados efeitos colaterais associados ao uso da dieta em teste. A dieta em estudo é vantajosa nos aspectos de equilíbrio e adequação nutricional às necessidades da criança³⁰, o que previne a obesidade na infância. Um estudo realizado por Bosscher mostrou que a absorção de cálcio, ferro e zinco é menor quando utiliza-se fórmulas espessadas artesanalmente, comparando com fórmulas infantis anti-regurgitação³¹.

A comparação entre a dieta pré-espessada com amido pré-gelatinizado e o espessamento convencional não evidenciou diferenças na melhora ou cura dos vômitos ou regurgitações, sendo ambas muito eficazes.

Referências bibliográficas

1. Netzer P, Hammer B. Indications for, results and consequence of 24-hour esophageal pH monitoring. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;79:53-7.
2. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc* 1997;151(6):569-72.
3. Jung AD. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Am Fam Physician* 2001;64(11):1853-60.
4. Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997;113:399-408.
5. Cucchiara S, Bortolotti M, Minella R, Auricchio S. Fasting and post-prandial mechanisms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1993;38(1):86-92.
6. Oreste SR. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1992;14:338-48.
7. Itelm JF, Dodds WF, Reidel DR, et al. Effect of esophageal emptying and saliva in clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1994;310:284-8.
8. Harding SM. Nocturnal asthma: role of nocturnal gastroesophageal reflux. *Cronobiol Int* 1999;16:641-62.
9. Goldberg HI, Dodds WJ, Gee S, Montgomery C, Zboralske FF. Role of acid and pepsin in acute experimental esophagitis. *Gut*, 1987;28:519-26.
10. Watanabe Y, Catto-Smith AG. The clinical significance of a prolonged stable pH around 4.0 in 24-h pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(1):50-7.
11. Paton IY, Namayakkhara CS, Simpson H. Vomiting and gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1988;63:837-40.
12. Orenstein SR, Izana F, Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:947-69.
13. Tani G, Sciutti R, Teglia F, Balzi F, Bernardi F, Zappulla F, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux in children: ultrasonography versus pH monitoring. *Radiol Med Torino* 1993;86:629-9.
14. Vandenplas Y. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in infants and children. *Can J Gastroenterol* 2000;14:26-34.
15. Vandenplas Y, Lifshitz JZ, Orenstein S, Lifshitz CH, Shepherd RW, Casaubon PR, et al. Nutritional management of regurgitation in infants. *J Am Coll Nutr* 1998;17(4):308-16.
16. Carrol AE, Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of nonpharmacological and nonsurgical therapies for gastroesophageal reflux in infants. *Arch Pediatr Adolesc* 2002;156(2):109-13.
17. Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. New York: Wiley; 1996.
18. Yang M, Rasbash J, Goldstein H, Barbosa M. *MLwiN Macros for advanced multilevel modelling*. Multilevel Models Project, Institute of Education, University of London; 2001.
19. Vandenplas Y, Sacre L. Milk thickening agent as a treatment for gastroesophageal reflux. *Clin Pediatr* 1987;26:66-8.
20. Vandenplas Y, Hachini S, Casteels A et al. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *Eur J Pediatr* 1994;153:419-23.
21. Khoshoo V, Ross G, Brown S, Edell D. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(5):554-6.
22. Siegel M, Krantz B, Lebenthal E. Effect of fat and carbohydrate composition on gastric emptying of isocaloric feeding in premature infant. *Gastroenterology* 1985;89:785-90.
23. Duke JC, Sekar KC, Torres R. Does increased osmolality increase the exposure of a infant esophagus to reflux? *Clin Res* 1990;38:(50)A.
24. Vandenplas Y, Sacre L, Loeb H. Gastroesophageal reflux in infants. Evaluation of treatment by pH monitoring. *Eur J Pediatr* 1996;44:573-6.
25. Pina D I, Carnicé RT. Estudio del tratamiento dietético de las regurgitaciones mediante una leche para lactantes de consistencia modificada. In: *Ensayo Clínico Nidina, A.R., 1998, Barcelona, Nestlé, 5-11.*
26. Valverde AM, Calvo MTA, et al. Estudio del tratamiento dietético de las regurgitaciones mediante una leche para lactantes de consistencia modificada. In: *Ensayo Clínico Nidina, A.R., 1998, Barcelona, Nestlé, 15-19.*
27. Benavent MM, Ruiz MJ, et al. Intervenciones dietéticas frente a fórmulas espesadas en el manejo de las regurgitaciones del lactante. In: *Ensayo Clínico Nidina, A.R., 1998, Barcelona, Nestlé, 23-28.*
28. Calderón VV, Florensa STC, Rauet JMC. Estudio del tratamiento dietético de las regurgitaciones mediante una leche para lactantes de consistencia modificada. In: *Ensayo Clínico Nidina, A.R., 1998, Barcelona, Nestlé, 31-36.*
29. Vandenplas Y, Belli D, Cadranel S, Cucchiara S, Dupont C, Heymans H, et al. Dietary treatment for regurgitation – recommendations from a working party. *Acta Paediatr* 1998;87(4):462-8.
30. Bosscher D, Van Caillie-Bertrand M, Van Dyck K, Robberecht H, Van Cauwenbergh R, Deelstra H. Thickening infant formula with digestible and indigestible carbohydrate: availability of calcium, iron, and zinc in vitro. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2000;30(4):373-8.

Endereço para correspondência:

Dr. Francisco José Penna
Rua do General Carneiro, 295.
CEP 31030-170 – Belo Horizonte, MG
Fone: (31) 3224.3088