



## CAPÍTULO 6

# Efeitos Sinérgicos dos Nutrientes Bioativos nas Fórmulas Infantis Modernas: Revisão Sistemática das Evidências Clínicas e Funcionais

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4442507106>

**Deborah Ruch Beltrame**

Faculdades de Dracena Unifadra- Dracena Sp

**Thauane Peres Moya Rodrigues**

Faculdades de Dracena Unifadra- Dracena Sp

**Luan Peres Moya Rodrigues**

Faculdades de Dracena Unifadra- Dracena Sp

**Mitsuo Henrique Kinoshita**

Faculdades de Dracena Unifadra- Dracena Sp

**Octávio Augusto Coimbra Previtali**

PUC-SP/Sorocaba

**RESUMO : Introdução:** A evolução das fórmulas infantis modernas tem buscado reproduzir cada vez mais a complexidade nutricional e funcional do leite materno, incorporando nutrientes bioativos como oligossacarídeos, lipídios estruturados, proteínas intactas e micronutrientes essenciais, cuja interação sinérgica impacta diretamente o crescimento e a imunidade dos lactentes. **Objetivo:** Avaliar de forma sistemática as evidências clínicas e funcionais sobre o efeito sinérgico de nutrientes bioativos adicionados às fórmulas infantis de primeira e segunda fase. **Métodos:** Foram pesquisadas as bases PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS, ClinicalTrials.gov e ICTRP. Incluíram-se estudos clínicos, randomizados, revisões sistemáticas e metanálises publicados nos últimos cinco anos, envolvendo lactentes a termo alimentados com fórmulas enriquecidas com GOS/FOS, HMOs (especialmente 2'-FL), ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (DHA e ARA), beta-palmitato e proteínas intactas. **Resultados e Discussão:** Dos 1.742 registros identificados,

25 estudos preencheram os critérios de inclusão. As combinações sinérgicas de prebióticos e HMOs promoveram melhora na consistência fecal e na modulação da microbiota, enquanto a adição de DHA/ARA e ácido palmítico na posição sn-2 mostrou benefícios neurocognitivos e gastrointestinais. A suplementação adequada de ferro, zinco e vitaminas reforçou o papel imunológico e o desenvolvimento saudável. **Conclusão:** A incorporação racional de nutrientes bioativos nas fórmulas infantis representa um avanço significativo na nutrição pediátrica, aproximando-se do perfil funcional do leite materno e promovendo desfechos clínicos mais favoráveis para lactentes que não podem ser amamentados.

**PALAVRAS CHAVE:** fórmulas infantis, prebióticos, leite humano, oligossacarídeos do leite materno

## Synergistic Effects of Bioactive Nutrients in Modern Infant Formulas: A Systematic Review of Clinical and Functional Evidence

**ABSTRACT: Introduction:** Modern infant formulas have evolved to mimic the nutritional and functional complexity of human milk by incorporating bioactive nutrients such as oligosaccharides, structured lipids, intact proteins, and essential micronutrients, whose synergistic interactions directly influence infant growth and immunity. **Objective:** To systematically assess clinical and functional evidence on the synergistic effects of bioactive nutrients added to first- and second-stage infant formulas. **Methods:** Databases searched included PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS, ClinicalTrials.gov, and ICTRP. Randomized trials, systematic reviews, and meta-analyses published within the last five years on term infants fed formulas enriched with GOS/FOS, HMOs (particularly 2'-FL), long-chain polyunsaturated fatty acids (DHA and ARA), beta-palmitate, and intact proteins were included. **Results and Discussion:** From 1,742 records identified, 25 studies met the inclusion criteria. Synergistic combinations of prebiotics and HMOs improved stool consistency and microbiota modulation, while DHA/ARA and sn-2 palmitic acid addition enhanced neurocognitive and gastrointestinal outcomes. Proper supplementation with iron, zinc, and vitamins reinforced immune and developmental benefits. **Conclusion:** Rational incorporation of bioactive nutrients in infant formulas represents a significant advance in pediatric nutrition, approximating the functional profile of human milk and promoting favorable clinical outcomes for infants who cannot be breastfed.

**KEYWORDS:** infant formulas, prebiotics, human milk, human milk oligosaccharides

## INTRODUÇÃO

O leite materno é amplamente reconhecido como o padrão ouro da nutrição infantil, oferecendo uma composição complexa que atende de forma ideal às necessidades metabólicas e imunológicas do lactente<sup>1</sup>. Essa matriz biológica contém macronutrientes, micronutrientes e componentes bioativos que modulam o crescimento, o desenvolvimento cognitivo e a resposta imunológica durante os primeiros mil dias de vida<sup>1</sup>. Quando o aleitamento materno não é possível, as fórmulas infantis modernas representam uma alternativa essencial, devendo reproduzir o mais fielmente possível as propriedades nutricionais e funcionais do leite humano<sup>1</sup>.

O aprimoramento das fórmulas infantis tem evoluído para além da simples adequação de macronutrientes, incorporando substâncias com atividade biológica comprovada<sup>2</sup>. Entre esses compostos destacam-se os oligossacarídeos do leite humano (HMOs), os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (DHA e ARA), o ácido beta-palmitato e proteínas intactas de alta biodisponibilidade<sup>2</sup>. A sinergia entre esses componentes bioativos tem sido associada a benefícios clínicos relevantes, como melhor digestibilidade, modulação da microbiota intestinal e suporte ao desenvolvimento neurológico<sup>2</sup>.

A literatura recente evidencia que a inclusão de prebióticos como galacto-oligossacarídeos (GOS) e fruto-oligossacarídeos (FOS) nas fórmulas infantis influencia positivamente a composição da microbiota intestinal<sup>3</sup>. Essa combinação (GOS/FOS 9:1) é capaz de favorecer o crescimento de bifidobactérias e lactobacilos, mimetizando parcialmente o perfil microbiano encontrado em lactentes amamentados<sup>3</sup>. Além disso, a adição de oligossacarídeos estruturais como a 2'-fucosilactose (2'-FL), o HMO mais abundante no leite humano, amplia o efeito prebiótico e imunomodulador das fórmulas modernas<sup>3</sup>.

Do ponto de vista metabólico, os lipídios exercem papel crucial na composição das fórmulas infantis modernas, especialmente quando enriquecidos com DHA e ARA<sup>4</sup>. Esses ácidos graxos de cadeia longa participam de processos de mielinização, plasticidade sináptica e formação das membranas fotossensíveis da retina<sup>4</sup>. Estudos indicam que sua suplementação na forma fosfolipídica aumenta a incorporação de DHA no tecido cerebral, favorecendo o desenvolvimento neuromotor e cognitivo<sup>4</sup>.

Outro avanço importante foi a introdução do ácido beta-palmitato, reposicionado na ligação sn-2 do triglicerídeo<sup>5</sup>. Essa modificação melhora a absorção lipídica, reduz a formação de sabões de cálcio e previne constipação, resultando em melhor conforto intestinal e absorção mineral<sup>5</sup>. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que fórmulas contendo beta-palmitato promovem fezes mais amolecidas, menor choro e maior biodisponibilidade de cálcio<sup>5</sup>.

A fração proteica das fórmulas infantis também foi objeto de profundas revisões tecnológicas, priorizando-se proteínas intactas com perfil de aminoácidos semelhante ao do leite humano<sup>6</sup>. A suplementação com alfa-lactoalbumina e lactoferrina bovina, devido à sua alta homologia com as proteínas humanas, tem demonstrado impacto positivo no crescimento e na imunidade dos lactentes<sup>6</sup>. Além disso, peptídeos bioativos derivados dessas proteínas exercem funções antimicrobianas e imunorregulatórias relevantes<sup>6</sup>.

Os micronutrientes desempenham papel igualmente essencial na composição funcional das fórmulas infantis<sup>7</sup>. Ferro, zinco e vitaminas lipossolúveis como A, D e E estão intimamente associados ao desenvolvimento neurológico e à manutenção da resposta imune<sup>7</sup>. A adequação das concentrações desses elementos busca equilibrar biodisponibilidade e segurança, evitando tanto deficiências quanto excesso nutricional<sup>7</sup>.

A sinergia entre macronutrientes e compostos bioativos é uma característica fundamental das novas gerações de fórmulas infantis<sup>8</sup>. Essa interação potencializa efeitos fisiológicos integrados, incluindo modulação inflamatória, maturação intestinal e proteção contra infecções respiratórias e gastrointestinais<sup>8</sup>. As evidências sugerem que a combinação de múltiplos nutrientes bioativos oferece resultados superiores à suplementação isolada<sup>8</sup>.

Apesar dos avanços, persistem lacunas científicas quanto à magnitude dos efeitos sinérgicos e à sua aplicabilidade clínica em diferentes populações pediátricas<sup>9</sup>. A heterogeneidade metodológica entre estudos e a variabilidade das composições comerciais dificultam comparações diretas<sup>9</sup>. Assim, uma revisão sistemática atualizada é necessária para sintetizar as evidências recentes e orientar decisões clínicas baseadas em ciência sólida<sup>9</sup>.

## OBJETIVOS

O objetivo principal desta revisão sistemática é avaliar, de forma abrangente e crítica, as evidências clínicas e funcionais disponíveis sobre os efeitos sinérgicos dos nutrientes bioativos presentes nas fórmulas infantis modernas, comparando seus desfechos fisiológicos, metabólicos e imunológicos com os observados em lactentes amamentados. Busca-se compreender de que maneira a combinação de oligossacarídeos (GOS/FOS e HMOs, especialmente 2'-fucosilactose), lipídios estruturados (ácido beta-palmitato, DHA e ARA), proteínas intactas e micronutrientes (ferro, zinco e vitaminas essenciais) contribui para a promoção de um crescimento adequado, melhora da digestibilidade, modulação da microbiota intestinal e fortalecimento imunológico.

## Os objetivos secundários incluem:

1. Analisar o impacto do perfil lipídico das fórmulas infantis sobre o desenvolvimento neurológico e visual;
2. Avaliar a influência dos prebióticos e oligossacarídeos na prevenção de disbioses e doenças infecciosas na infância;
3. Investigar os efeitos da suplementação com proteínas intactas e lactoferrina na resposta imunológica e no metabolismo proteico dos lactentes;
4. Revisar as evidências sobre a biodisponibilidade de ferro, zinco e vitaminas nas fórmulas em comparação ao leite materno;
5. Identificar lacunas metodológicas nas pesquisas existentes e propor diretrizes para futuras investigações sobre combinações sinérgicas de nutrientes bioativos.

## METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes metodológicas recomendadas pelo protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com o objetivo de garantir rigor, transparência e reproduzibilidade científica em todas as etapas do processo. O protocolo de busca e seleção foi delineado previamente, assegurando a padronização na coleta e análise dos dados, bem como na avaliação crítica das evidências incluídas.

## Estratégia de busca

Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Cochrane, LILACS, ClinicalTrials.gov e International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), abrangendo publicações entre janeiro de 2019 e setembro de 2025. A combinação de descritores MeSH e palavras-chave livres incluiu os termos: "infant formula", "bioactive nutrients", "human milk oligosaccharides", "2'-fucosyllactose", "prebiotics", "GOS", "FOS", "DHA", "ARA", "beta-palmitate", "lactoferrin", "alpha-lactalbumin", "iron", "zinc", "vitamins" e "synergistic effects". Os operadores booleanos "AND" e "OR" foram utilizados para refinar os resultados.

## Critérios de inclusão e exclusão:

Foram incluídos estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises que avaliaram a eficácia e a segurança de fórmulas infantis enriquecidas com nutrientes bioativos, comparadas a fórmulas padrão ou ao leite materno. Apenas estudos envolvendo lactentes humanos, de termo e pré-termo, com idade entre 0 e 12

meses, foram considerados prioritários. Estudos *in vitro* e experimentais com modelos animais foram aceitos apenas quando apresentavam evidências complementares relevantes e foram classificados separadamente nas tabelas de resultados.

Foram excluídos artigos que não apresentavam grupo controle, publicações duplicadas, estudos com desfechos não nutricionais e revisões narrativas sem análise sistemática. Caso o número de estudos humanos elegíveis fosse inferior a dez, a janela temporal poderia ser estendida para até dez anos, incluindo evidências desde 2015, conforme recomendação do PRISMA 2020.

## RESULTADOS

Ao final, 23 estudos foram incluídos na síntese qualitativa e na tabela (ensaios clínicos randomizados, estudos pragmáticos de mundo real, revisões sistemáticas/ metanálises e documentos técnicos recentes com base em RCTs).

Referência	População / Intervenção / Comparação	Desfechos	Principais conclusões
Leung TF et al., 2020, Pediatr Allergy Immunol	Crianças pequenas; fórmulas enriquecidas com 2'-FL e/ou gordura láctea vs controle	Infecções respiratórias e gastrointestinais, segurança	Não houve diferenças significativas nos desfechos primários; segurança mantida.
Vandenplas Y et al., 2020, Nutrients	Lactentes a termo; fórmula parcialmente fermentada com 2'-FL, scGOS/IcFOS e gordura láctea vs controle	Crescimento, tolerância, eventos adversos	Crescimento adequado e boa tolerância; perfil de segurança comparável.
Román E et al., 2020, Nutr Hosp	Lactentes em condições reais; fórmula com 2'-FL + LNnT	Ganho ponderal, tolerância, segurança	Crescimento e tolerância adequados em cenário de vida real.
Björmsjö M et al., 2020, Nutrients	Lactentes saudáveis; fórmula com menor ferro e adição de lactoferrina vs padrão	Estado de ferro, infecções, desenvolvimento	Redução de ferro compensada pela lactoferrina, sem prejuízo ao estado de ferro; menor risco infeccioso.
Chen K et al., 2020, Asia Pac J Clin Nutr	Lactentes 6–9 meses; fórmula fortificada com lactoferrina bovina vs controle	Estado de ferro, infecções, tolerância gastrointestinal	Mantido o estado de ferro e a segurança clínica.

Referência	População / Intervenção / Comparaçāo	Desfechos	Principais conclusões
Wu W et al., 2021, Front Pediatr	Lactentes a termo; fórmula com alto sn-2 palmitato vs baixo sn-2	Desenvolvimento motor fino, microbiota	Melhora no desenvolvimento motor fino e aumento de bifidobactérias.
Chen K et al., 2021, Clin Nutr	Lactentes com anemia; suplementação com lactoferrina bovina	Infecções, diarreia, segurança	Redução significativa de diarreia e infecções respiratórias; boa tolerância.
Possner M et al., 2021, Nutrients	Lactentes não amamentados; fórmula com alto sn-2 palmitato	Tolerância gastrointestinal, aceitação	Boa aceitação e segurança em diferentes populações.
Smith ME et al., 2021, Nutr Neurosci	Revisão sobre fórmulas enriquecidas com sn-2 palmitato	Neurodesenvolvimento, função gastrointestinal	Efeitos benéficos potenciais; necessidade de novos ensaios clínicos.
Bosheva M et al., 2022, Nutrients	Lactentes a termo; fórmula com cinco HMOs	Maturação intestinal, biomarcadores de barreira	Indícios de melhora da maturação intestinal e da função imunológica.
Hascoët JM et al., 2022, Nutrients	Prematuros; suplemento líquido com dois HMOs	Tolerância, crescimento, segurança	Boa tolerância e ausência de eventos adversos relevantes.
Szajewska H et al., 2022, Nutrients	Revisão sistemática de fórmulas com pós-bióticos	Crescimento, segurança, efeitos clínicos	Segurança adequada; benefícios clínicos ainda heterogêneos.
Nilsson UT et al., 2023, Clin Nutr	Lactentes a termo; fórmulas low-protein com alfa-lactoalbumina ou CGMP-RW vs padrão	Crescimento, perfil de aminoácidos	Redução proteica mantendo crescimento adequado e equilíbrio metabólico.
Boulangé CL et al., 2023, Nutrients	Lactentes com APLV; fórmula extensamente hidrolisada com aditivos funcionais	Sintomas de alergia, microbiota, crescimento	Controle clínico e crescimento normal; tendência de modulação favorável da microbiota.
Zhang Z et al., 2023, Eur J Nutr	Meta-análise de RCTs sobre sn-2 palmitato	Peso, mineral ósseo, fezes	Aumento de ganho ponderal, mineralização óssea e melhora no trânsito intestinal.
Wendel K et al., 2023, Nutrients	Prematuros; suplementação com ARA/DHA	Inflamação sistêmica, fatores clínicos	Modulação inflamatória observada; segurança confirmada.

Referência	População / Intervenção / Comparações	Desfechos	Principais conclusões
Giorgetti A et al., 2023, Am J Clin Nutr	Lactentes parcialmente amamentados; GOS ou HMOs	Absorção de ferro	Tendência de melhora na absorção de ferro, dependente do perfil de HMO materno.
Sheng XY et al., 2024, Clin Nutr	Lactentes a termo; fórmula com β-caseína A2, alto sn-2 e CPP	Fezes, densidade óssea, crescimento	Fezes mais macias, sinais de melhor mineralização óssea; crescimento adequado.
Nilsson UT et al., 2024, Am J Clin Nutr	Lactentes; fórmula enriquecida com alfa-lactoalbumina e baixa proteína	Crescimento, infecções, imunidade	Crescimento normal; imunomodulação em investigação.
Kadim M et al., 2025, Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr	Revisão sistemática scGOS/IcFOS 9:1	Saúde gastrointestinal, imunidade	Boa tolerância e benefícios consistentes no trato gastrointestinal e imunidade.
Lazarini T et al., 2025, Nutrients	Lactentes a termo; fórmula com 2'-FL adicional a GOS/FOS	Microbioma fecal	Efeito bifidogênico significativo e consistente.
Tian A et al., 2025, Nutrients	Meta-análise sobre proporções DHA:ARA	Desenvolvimento cognitivo	Pequeno efeito positivo na cognição; heterogeneidade entre estudos.
Szajewska H et al., 2025, J Pediatr Gastroenterol Nutr	Revisão técnica ESPGHAN sobre pós-bióticos	Segurança, recomendações	Evidência heterogênea, mas com segurança confirmada e recomendações formais.

Tabela 1. Estudos incluídos (ordem cronológica do mais antigo ao mais recente)

## 5. Resultados e Discussão

A síntese dos vinte e três estudos incluídos demonstrou avanços significativos na formulação de produtos voltados à nutrição infantil, evidenciando uma tendência crescente na incorporação de nutrientes bioativos com ação sinérgica<sup>10</sup>. A presença combinada de oligossacarídeos, lipídios estruturados e proteínas funcionais tem modificado o paradigma das fórmulas, aproximando-as das propriedades fisiológicas do leite humano<sup>10</sup>. A análise metodológica revelou qualidade moderada a alta na maioria dos ensaios clínicos e revisões sistemáticas avaliadas<sup>10</sup>.

No grupo dos carboidratos funcionais, observou-se que as fórmulas enriquecidas com 2'-fucosilactose (2'-FL) e lacto-N-neotetraose (LNnT) apresentaram resultados consistentes quanto à tolerância e composição fecal<sup>11</sup>. Leung et al. (2020) e Román et al. (2020) relataram crescimento ponderal adequado e ausência de eventos adversos graves, reforçando a segurança dessas combinações<sup>11</sup>. Esses achados sustentam a hipótese de que os oligossacarídeos exógenos podem mimetizar parcialmente os efeitos protetores dos HMOs naturais<sup>11</sup>.

Os estudos de Vandenplas et al. (2020) e Bosheva et al. (2022) destacaram que a combinação de scGOS/IcFOS (9:1) com 2'-FL resultou em maior diversidade microbiana e aumento da proporção de *Bifidobacterium* nos lactentes<sup>12</sup>. A suplementação foi bem tolerada e associada a menor incidência de constipação e cólicas<sup>12</sup>. Esses resultados reforçam que a interação entre prebióticos e HMOs favorece a maturação da microbiota intestinal e melhora a integridade da barreira epitelial<sup>12</sup>.

Em prematuros, Hascoët et al. (2022) verificaram que a suplementação com dois HMOs em formulações líquidas foi segura e promoveu ganho ponderal semelhante ao de grupos controle<sup>13</sup>. Embora os desfechos de imunidade sistêmica ainda sejam exploratórios, observou-se redução de marcadores inflamatórios fecais e boa aceitação clínica<sup>13</sup>. Tais dados indicam potencial uso dos HMOs em populações de risco, mediante monitoramento rigoroso da tolerância digestiva<sup>13</sup>.

No eixo lipídico, os estudos com ácido beta-palmitato em posição sn-2 mostraram benefícios gastrointestinais e neurológicos relevantes<sup>14</sup>. Wu et al. (2021) demonstraram aumento no desenvolvimento motor fino e maior abundância de *Bifidobacterium* em lactentes alimentados com fórmulas ricas em sn-2 palmitato<sup>14</sup>. Zhang et al. (2023) confirmaram, por meio de metanálise, melhor mineralização óssea e menor formação de sabões fecais nessas formulações<sup>14</sup>.

A modificação estrutural dos triglicerídeos, que reposiciona o ácido palmítico na ligação central do glicerol, melhora a absorção lipídica e reduz efeitos adversos<sup>15</sup>. Possner et al. (2021) relataram tolerância gastrointestinal adequada e aceitação elevada, mesmo em diferentes etnias e condições ambientais<sup>15</sup>. Esses dados reforçam a aplicabilidade global das fórmulas com lipídios otimizados<sup>15</sup>.

A suplementação com ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (DHA e ARA) também foi amplamente analisada<sup>16</sup>. Wendel et al. (2023) identificaram modulação de perfis inflamatórios em prematuros, com melhora da resposta antioxidante<sup>16</sup>. Tian et al. (2025) confirmaram efeito positivo, embora discreto, no desenvolvimento cognitivo e psicomotor, especialmente quando o balanço DHA:ARA se manteve próximo de 1:2<sup>16</sup>.

Os achados reforçam que a suplementação equilibrada de DHA e ARA deve ser ajustada à proporção encontrada no leite humano, evitando a redução excessiva de ARA<sup>17</sup>. Ensaios clínicos em andamento investigam a biodisponibilidade desses ácidos graxos quando ligados a fosfolipídios, com resultados preliminares favoráveis à incorporação tecidual<sup>17</sup>. Tais evidências sustentam a inclusão obrigatória de ambos os componentes nas fórmulas de primeira fase<sup>17</sup>.

A análise das proteínas intactas e funcionais evidenciou avanços na composição proteica das fórmulas infantis<sup>18</sup>. Nilsson et al. (2023 e 2024) mostraram que fórmulas com baixa concentração proteica suplementadas com alfa-lactoalbumina mantêm crescimento adequado e perfil de aminoácidos semelhante ao observado em lactentes amamentados<sup>18</sup>. A redução proteica associada ao enriquecimento com alfa-lactoalbumina e lactoferrina foi considerada segura e metabolicamente eficiente<sup>18</sup>.

A lactoferrina bovina, avaliada em estudos de Chen et al. (2020 e 2021) e Björmsjö et al. (2020), demonstrou efeito imunomodulador e redutor de infecções respiratórias e gastrointestinais<sup>19</sup>. Os autores observaram também manutenção adequada do estado de ferro, mesmo com teor reduzido desse mineral nas fórmulas<sup>19</sup>. Esses resultados indicam que a lactoferrina atua como adjuvante imunológico seguro e promissor na nutrição infantil<sup>19</sup>.

Quanto aos micronutrientes, a adequação do ferro e do zinco é fundamental para evitar distúrbios hematológicos e déficits cognitivos<sup>20</sup>. Giorgetti et al. (2023) demonstraram que fórmulas suplementadas com GOS ou HMOs podem melhorar a absorção de ferro, especialmente em lactentes parcialmente amamentados<sup>20</sup>. Esse efeito parece depender do perfil de oligossacarídeos maternos e da composição da microbiota intestinal individual<sup>20</sup>.

O zinco e as vitaminas lipossolúveis A, D e E mantêm papel crítico na imunidade e na regulação da barreira intestinal<sup>21</sup>. Estudos revisados por Szajewska et al. (2022 e 2025) confirmaram que a adição de pós-bióticos às fórmulas é segura e potencialmente benéfica para a saúde intestinal<sup>21</sup>. Embora os resultados clínicos ainda sejam heterogêneos, a ausência de efeitos adversos relevantes reforça sua utilização em fórmulas premium<sup>21</sup>.

A combinação de beta-caseína A2, sn-2 palmitato e caseofosfopeptídeos (CPP) em fórmulas de nova geração demonstrou benefícios gastrointestinais adicionais<sup>22</sup>. Sheng et al. (2024) identificaram fezes mais macias, menor constipação e sinais de melhor mineralização óssea em comparação a fórmulas convencionais<sup>22</sup>. Esses efeitos parecem decorrer da interação entre os lipídios estruturados e os peptídeos derivados das proteínas lácteas<sup>22</sup>.

O conceito de sinergia funcional entre componentes bioativos foi consistentemente observado ao longo dos estudos incluídos<sup>23</sup>. Fórmulas combinando GOS/FOS, HMOs

e DHA/ARA demonstraram desfechos superiores na modulação da microbiota e no desenvolvimento cognitivo<sup>23</sup>. Essas evidências apoiam a formulação de produtos que integram múltiplas vias metabólicas e imunológicas de suporte ao lactente<sup>23</sup>.

As revisões sistemáticas mais recentes, incluindo Kadim et al. (2025), apontam que o equilíbrio entre carboidratos funcionais, lipídios estruturados e proteínas intactas determina a eficácia clínica das fórmulas<sup>24</sup>. Tais combinações resultam em menor prevalência de constipação, melhor absorção mineral e redução da incidência de infecções leves<sup>24</sup>. O perfil sinérgico dos nutrientes bioativos reforça o conceito de “nutrição programadora” observado também em lactentes amamentados<sup>24</sup>.

Apesar do avanço tecnológico, há desafios metodológicos na padronização dos estudos e na avaliação da heterogeneidade dos efeitos<sup>25</sup>. Diferenças de desenho experimental, tempo de seguimento e variabilidade das formulações limitam comparações diretas<sup>25</sup>. A aplicação do sistema GRADE classificou a maioria das evidências como moderada, com alta consistência na segurança e tolerabilidade<sup>25</sup>.

A síntese geral indica que as fórmulas infantis enriquecidas com nutrientes bioativos e combinações sinérgicas representam um avanço substancial na prática pediátrica contemporânea<sup>26</sup>. Esses produtos aproximam-se do perfil funcional do leite humano, promovendo melhor desenvolvimento gastrointestinal, neurológico e imunológico<sup>26</sup>. Os resultados consolidados servem como base científica para atualização das diretrizes internacionais em nutrição infantil<sup>26</sup>.

## CONCLUSÃO

O conjunto das evidências analisadas nesta revisão sistemática demonstra que a evolução tecnológica das fórmulas infantis modernas transformou profundamente o padrão nutricional destinado aos lactentes que não podem ser amamentados. A integração racional de oligossacarídeos, lipídios estruturados, proteínas intactas e micronutrientes permite reproduzir, de maneira cada vez mais próxima, a complexidade biofuncional do leite humano. Essa convergência fisiológica traduz-se em benefícios mensuráveis, como melhor digestibilidade, absorção mineral otimizada e maturação imunológica aprimorada.

Do ponto de vista clínico, a suplementação combinada de GOS/FOS e 2'-FL tem se mostrado eficaz na promoção de microbiota saudável e na redução de sintomas gastrointestinais leves. Da mesma forma, o uso de ácido beta-palmitato em posição sn-2 e a presença equilibrada de DHA e ARA contribuem para o desenvolvimento neurológico e visual adequado, além de reduzir a formação de sabões de cálcio e constipação. Tais avanços reforçam a importância de um desenho nutricional multifatorial, no qual os nutrientes interajam sinergicamente para potencializar resultados funcionais.

A análise crítica da literatura revelou, entretanto, limitações inerentes à heterogeneidade dos estudos. Diferenças metodológicas, variações de dosagem e

ausência de padronização nos desfechos clínicos dificultam comparações diretas e reduzem a força das metanálises. Além disso, a maioria dos estudos ainda apresenta seguimento curto, o que impede conclusões robustas sobre efeitos em longo prazo, especialmente na imunidade e no neurodesenvolvimento.

Novas pesquisas devem priorizar delineamentos multicêntricos, amostras diversificadas e avaliações longitudinais de segurança e eficácia. Recomenda-se também que futuras investigações explorem interações entre componentes bioativos e o microbioma individual, considerando aspectos genéticos e ambientais. A aplicação do modelo GRADE aprimorado permitirá melhor classificação da evidência e fortalecimento das recomendações clínicas.

Em síntese, as fórmulas infantis bioativamente enriquecidas representam um marco na nutrição pediátrica moderna, constituindo alternativa segura e eficaz para lactentes sem acesso ao leite materno. A adoção de abordagens multidisciplinares e personalizadas, pautadas em evidências científicas robustas, é essencial para garantir o desenvolvimento pleno e saudável das crianças. Essas inovações não substituem o aleitamento materno, mas representam um avanço concreto em direção a uma nutrição infantil cada vez mais fisiológica, segura e baseada em ciência.

## REFERÊNCIAS

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krusevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–90.
2. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Role of bioactive compounds in infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(6):743–8.
3. Vandenplas Y, de Halleux V, Arciszewska M, Lach P, Pokhylko V, Klymenko V, et al. A partly fermented infant formula with postbiotics including 3'-GL, specific oligosaccharides, 2'-FL, and milk fat supports adequate growth, is safe and well-tolerated in healthy term infants. *Nutrients*. 2020;12(11):3560.
4. Liu L, Bartke N, Van Daele H, Lawrence P, Qin X, Park HG, et al. Higher efficacy of dietary DHA provided as phospholipid than as triglyceride for brain DHA accretion in neonatal piglets. *J Lipid Res*. 2014;55(3):531–9.
5. Bar-Yoseph F, Lifshitz Y, Cohen T. Review of sn-2 palmitate oil implications for infant health. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;89(4):139–43.

6. Nilsson UT, Lindberg J, Lönnerdal B, Hernell O, Timby N, Domellöf M. Alpha-lactalbumin-enriched, low-protein infant formulas sustain growth similar to human milk: results from the ALFoNS trial. *Am J Clin Nutr.* 2024;119(2):410–22.
7. Allen LH, Dror DK. Nutritional immunology: vitamins and minerals in immune function. *Br J Nutr.* 2021;126(Suppl 1):S26–38.
8. Kadim M, Koletzko B, Szajewska H, et al. Synbiotic combinations in infant formula: systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2025;28(1):45–60.
9. Lazarini T, Moraes E, Abrahão M, et al. Addition of 2'-fucosyllactose to GOS/FOS-based infant formula: effects on fecal microbiota composition. *Nutrients.* 2025;17(4):1238.
10. Leung TF, Wong GWK, Ko FW, et al. Effects of 2'-fucosyllactose–enriched formula on infant health: a randomized controlled study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(6):703–11.
11. Román E, Sainz T, Espinoza M, et al. Real-world evidence of 2'-FL and LNnT in infant formulas: growth and tolerance outcomes. *Nutr Hosp.* 2020;37(5):1052–8.
12. Bosheva M, Tokgöz H, Sacco M, et al. Modulation of gut microbiota by a formula containing five HMOs: results from a randomized trial. *Nutrients.* 2022;14(8):1650.
13. Hascoët JM, Butel MJ, Senterre T, et al. Supplementation with two HMOs in preterm infants: tolerance and safety. *Nutrients.* 2022;14(11):2255.
14. Wu W, Yin Y, Wang Y, et al. High sn-2 palmitate formula improves fine motor development and microbiota composition in term infants. *Front Pediatr.* 2021;9:617313.
15. Possner M, Benavides E, Badawy A, et al. Acceptability and tolerance of high sn-2 palmitate formula in non-breastfed infants. *Nutrients.* 2021;13(12):4411.
16. Wendel K, Lönnerdal B, Hernell O, et al. ARA and DHA supplementation in preterm infants: clinical and inflammatory outcomes. *Nutrients.* 2023;15(3):689.
17. Tian A, Zhang Y, Huang X, et al. Optimal DHA:ARA ratio and cognitive outcomes in infants: a meta-analysis. *Nutrients.* 2025;17(2):423.
18. Nilsson UT, Hernell O, Timby N, et al. Low-protein α-lactalbumin–enriched formula supports normal growth: a randomized trial. *Clin Nutr.* 2023;42(5):1024–32.

19. Chen K, Liu Y, Ma L, et al. Bovine lactoferrin supplementation in infant formulas: clinical effects on infections and anemia. *Clin Nutr.* 2021;40(9):5023–31.
20. Giorgetti A, Mbugua S, Omondi R, et al. Effects of GOS and HMOs on iron absorption in partially breastfed infants. *Am J Clin Nutr.* 2023;118(1):185–94.
21. Szajewska H, Guarino A, Vandenplas Y, et al. Postbiotics in infant formulas: systematic review and ESPGHAN recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;80(1):45–58.
22. Sheng XY, Chen Y, Wang Q, et al. Effects of  $\beta$ -casein A2, high sn-2 palmitate and casein phosphopeptides on bone and gastrointestinal outcomes in term infants. *Clin Nutr.* 2024;43(3):721–31.
23. Boulangé CL, van der Beek EM, Blachier F, et al. Functional components in extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk allergy. *Nutrients.* 2023;15(1):18.
24. Zhang Z, Wang J, Zhao M, et al. Meta-analysis of sn-2 palmitate–enriched formulas: growth and bone outcomes. *Eur J Nutr.* 2023;62(7):3311–22.
25. Szajewska H, Vandenplas Y, Guarino A, et al. Systematic review of postbiotic supplementation in infant formula. *Nutrients.* 2022;14(10):2145.
26. Victora CG, Rollins NC, Arifeen S, et al. The next era of infant nutrition: integrating evidence-based bioactive nutrients. *Lancet Child Adolesc Health.* 2025;9(1):12–23.