

Intervenções dietéticas na mãe e no bebê para o tratamento da cólica em lactentes saudáveis: uma revisão sistemática

Dietary interventions in mother and baby for the treatment of colic in healthy infants: a systematic review

Susana Frigini¹, Tainá Nascimento Passarinho¹, Camila Pugliese¹

¹FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE - SÃO PAULO - SÃO PAULO - Brasil.

Palavras-chave:

Cólica. Dieta. Terapêutica.

Keywords:

Colic. Diet. Therapeutics.

Resumo

A confirmação de que os lactentes que apresentam cólica possuem uma microbiota intestinal desequilibrada trouxe o interesse por pesquisas que avaliem a suplementação probiótica na melhora dos sintomas. Estudos sugerem que a suplementação de probióticos para gestantes, lactantes e lactentes e uma dieta materna com baixo teor de FODMAPs pode estar associada a uma melhora dos sintomas da cólica do bebê. O objetivo deste trabalho foi avaliar se essas estratégias são eficazes para o tratamento da cólica até o terceiro mês de vida. Resultados: Dentre os 16 estudos analisados, a suplementação de probióticos do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacteria* tanto na mãe quanto no bebê parecem reduzir a cólica infantil. A dieta materna com baixo teor de FODMAPs também apresentou resposta promissora. Conclusão: Apesar dos resultados animadores, mais trabalhos precisam ser realizados a fim de comprovar a hipótese das estratégias nutricionais na mãe e no bebê.

Abstract

The confirmation that infants with colic have an unbalanced intestinal microbiota led to the interest for research that evaluates probiotic supplementation to improve the symptoms. Studies suggest that probiotic supplementation for pregnant, breastfed infants, and breastfeeding women together with a maternal diet low in FODMAPs may be associated with the improvement of baby colic symptoms. This study aimed to evaluate whether these strategies are effective for treatment up to the third month of life. Results: Among the 16 studies analyzed, supplementation of probiotics species of the genus *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* in both mother and baby seems to reduce infant colic. The maternal diet low in FODMAPs also showed a promising response. Conclusion: Despite encouraging results, further research must be carried out to prove the hypothesis of nutritional strategies in mothers and babies.

Introdução

A nutrição e o padrão alimentar nos primeiros meses de vida têm papel fundamental na definição da programação metabólica e carga genética do indivíduo.¹ O aleitamento materno representa a melhor e mais adequada forma de suprir as necessidades nutricionais dos primeiros meses de vida, proporcionando crescimento e desenvolvimento adequados, protegendo contra doenças infecciosas, crônicas e agudas, além de contribuir com um melhor quadro psicológico da mãe e do bebê.²

O neonato é definido como o bebê de idade entre 0 e 29 dias; e o lactente, de 29 dias a 2 anos.³ A recomendação da Organização Mundial da Saúde é que o aleitamento materno seja preservado até os seis meses de vida de forma exclusiva e até os dois anos e meio de idade ou mais de forma complementar.⁴

A cólica do lactente pode ser definida como a “regra de três”, ou seja, sintomas de irritabilidade, agitação ou choro por no mínimo três horas por dia, em três dias da semana, durante três semanas ou mais, pelo critério de Wessel. É um desconforto gastrointestinal presente em aproximadamente 20% dos bebês menores de três meses.⁵

A cólica do bebê configura um desafio familiar intenso, já que os responsáveis pela criança possuem dificuldade para enfrentar episódios incontroláveis de choro, ocasionando problemas de estresse e preocupação exacerbada.⁶ As crises geram desespero e angústia na família, pois a cólica tem alto impacto na rotina familiar, resultando em stress, ansiedade e aumento do risco de depressão materna. Apesar de sua natureza benigna é o motivo mais comum de procura por orientação médica nessa faixa etária.⁶

A confirmação de que os lactentes que apresentam cólica possuem uma microbiota intestinal desequilibrada trouxe o interesse por pesquisas que avaliem a suplementação probiótica, a fim de melhorar a qualidade da microbiota, bem como a inflamação presente no intestino, tratando essa intercorrência.⁷ A cólica do lactente geralmente se inicia nas duas ou três primeiras semanas de vida, atingindo o pico com seis semanas e desaparecendo aos três meses de vida.⁸

Pensando em minimizar a angústia, mães de diversas culturas que amamentam modificam sua dieta com frequência, a fim de acalmarem seus bebês. Geralmente retiram alimentos que causem flatulência, como verduras crucíferas, cebola, alho, leguminosas e pães ou cereais que contenham trigo e centeio.⁹

Alguns estudos avaliaram uma possível interferência de nutrientes no aparecimento da cólica do lactente; outros sugeriram que uma dieta com baixo teor de FODMAPs (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*), adotada pela mãe, parece estar associada a uma melhora dos sintomas da cólica.¹⁰

A suplementação de probióticos para gestantes e lactantes também pode estar associada à modulação da composição de bactérias do leite materno, bem como os níveis de moléculas imunológicas, trazendo benefícios para o lactente, desde sintomas gastrointestinais até alergias.¹¹

O objetivo deste trabalho foi avaliar diferentes estratégias dietéticas em lactantes e lactentes para redução da cólica em recém-nascidos saudáveis e verificar se a suplementação nutricional ou a intervenção dietética em lactantes contém a mesma eficácia da intervenção direta para o tratamento de cólicas até o terceiro mês de vida.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de 16 artigos utilizando as fontes de dados Pubmed, Scopus e BVS com as palavras-chave e descritores *colic, infant, diet, therapeutics*, acessadas em 23 de junho de 2022. Os operadores booleanos utilizados foram “or” e “and”. Foram incluídos os artigos dos últimos 10 anos que avaliaram o efeito de uma suplementação específica no lactente, gestante e lactante, ou uma intervenção dietética com exclusão de alimentos específicos na lactante. Foram critérios de exclusão: estudos feitos em animais, estudos que avaliaram exclusivamente fórmulas infantis, que avaliaram exclusivamente a segurança da cepa, cólicas relacionadas a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) ou intolerância à lactose, artigos de revisão, consensos e aqueles que utilizaram análise de um componente naturalmente presente no leite materno.

RESULTADOS

Dos 146 estudos encontrados nas bases de dados, publicados entre 2012 e 2022, 41 foram escolhidos no refinamento por título. Destes, 21 foram selecionados com base na relevância e relação com o tema. Por fim, foram excluídos artigos de consenso e revisão, totalizando 16 referências para análise, como mostra a Figura 1.

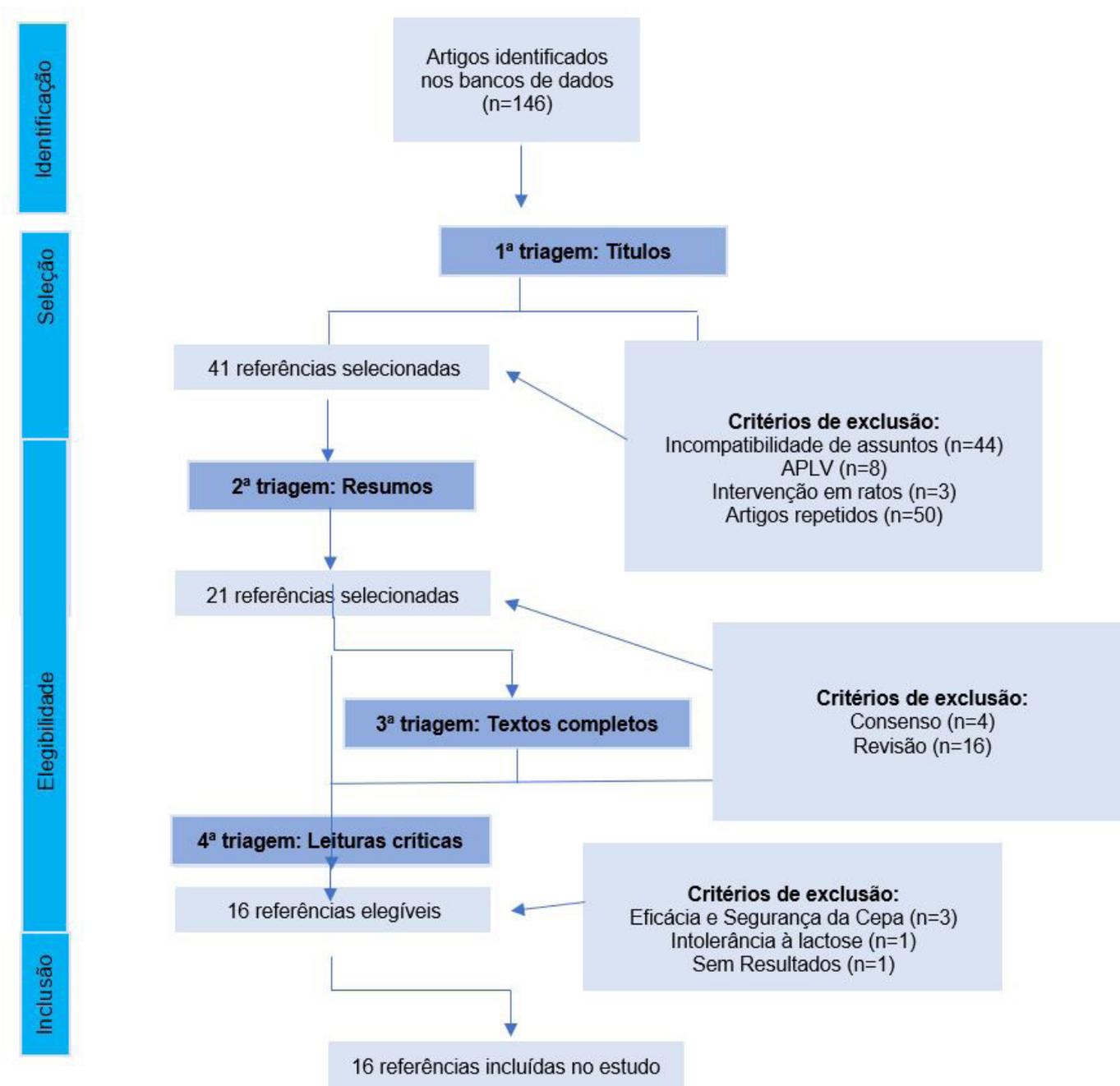


Figura 1. Diagrama de fluxo acerca das etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão das referências.

Todos os estudos são ensaios clínicos randomizados (ou coorte dele, como em Nation *et al.*⁷) e publicados em inglês. Oito deles foram realizados na Itália, dois na Austrália, dois nos Estados Unidos da América, um na Finlândia, um na Ucrânia e dois no Irã.

A Tabela 2 apresenta a descrição da referência através dos itens: delineamento, ano de publicação, local, objetivo, n amostral, resultados e conclusão. Na Tabela 3, é possível comparar os estudos quanto ao tipo e número de sujeitos, grupos analisados, tipo de intervenção, duração, dose e valor de p.

DISCUSSÃO

O intestino do ser humano contém diversas comunidades de bactérias comensais (ou microbiota) que possuem uma relação de simbiose com o hospedeiro, o que interfere constantemente na sua fisiologia (Álvarez-Calatayud *et al*, 2013).¹²

Alguns autores analisaram a influência da microbiota no sistema imunológico do ser humano, mas ainda não está claro como ocorre essa relação. O que se sabe atualmente é que fatores de transcrição como o receptor órfão relacionado a retinoides- γ

(RORy) e *forkhead box P3* (FOXP3) induzem populações de células T auxiliares (Th) 17 e reguladoras (Treg) que residem no cólon e modulam respostas a micróbios intestinais.¹³

Vale ressaltar que a classificação diagnóstica para cólica dos lactentes nos estudos foi baseada no critério ROMA IV, conforme mencionado por Mohammad *et al.* (2020).¹⁴ Lactentes de até três meses de idade, com períodos recorrentes e prolongados de choro e irritação, conforme definição de Wessel (três horas ou mais ao dia, por três ou mais dias, durante três semanas).

Alguns estudos concluíram que a administração de probióticos em gestantes e lactantes pode influenciar na composição de bactérias do leite materno e no teor de imunomoléculas, quali e quantitativamente, proporcionando efeitos positivos à saúde do lactente, desde a melhora de transtornos gastrointestinais até alergias.^{11,14}

Segundo Bergmann *et al.* (2014),¹⁵ algumas bactérias podem ser transferidas para o lactente através do leite materno e o ato de amamentar colabora para que a colonização por bactérias benéficas aconteça na microbiota intestinal do recém-nascido.

Alguns estudos constataram que os baixos teores de lactobacilos, bem como altos teores de coliformes fecais, estão relacionados à cólica intestinal, o que também pode estar associado à falta de motilidade e excesso de produção de gases no intestino do lactente.¹⁶

Como observado no estudo de Baldassarre *et al.*,¹¹ o efeito positivo na melhora da cólica neonatal pela suplementação de probióticos na mãe parece depender do perfil de citocinas do leite materno, como as interleucinas 6, 10 e 1 β (IL6, IL10 e IL1 β) e fator de crescimento transformador β 1 (TGF- β 1).

Trabalhos clínicos utilizando *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 têm mostrado resultados promissores, como mostram os estudos 1, 3 e 5 da Tabela 1. A administração probiótica contendo a cepa parece reduzir o tempo e a frequência de choro e agitação relacionados à cólica.⁷

Inúmeros trabalhos com expressivo número de participantes (>100) (1,3,6,11,15) têm mostrado influência positiva da suplementação com *Lactobacillus reuteri* na redução da cólica do lactente e no tempo de choro, conforme mencionado na Tabela 3 ($p < 0.005$). Atualmente, a suplementação com *Lactobacillus reuteri* é a melhor intervenção para reduzir a cólica do lactente, exercendo influência direta nesta sintomatologia,

dado que o papel da microbiota na interação do eixo intestino-cérebro resulta na possibilidade de alterar as funções sensoriais e motoras do intestino. Consequentemente, uma modificação na colonização dessa microbiota pode resultar em alterações nessa inter-relação, apresentando, portanto, possíveis benefícios na modulação da microbiota através da suplementação de probióticos.¹⁷

Porém, a utilização de *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 demonstrou resultados duvidosos. Pärty *et al.*¹⁸ concluem que, apesar da administração da cepa resultar em um aumento específico de algumas espécies de *Bifidobacterium* na microbiota do lactente, não houve diferenças significativas no padrão de choro nos dois grupos analisados. Cabana *et al.*¹⁹ também não encontrou resultados positivos na ingestão de *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 em relação à melhora das cólicas, já que também não houve diferenças com o grupo controle.

Já Savino *et al.*²⁰ demonstraram que o tempo de agitação, choro e inflamação intestinal foram significativamente menores no grupo suplementado com o probiótico. Também apresentou, como nos estudos citados acima, um aumento de espécies de *Lactobacillus* em análise da microbiota intestinal. Vale ressaltar que neste último estudo, as lactantes foram orientadas a excluir leite e derivados da alimentação durante o período de análise.

Baldassare *et al.*¹¹ e Aloisio *et al.*⁶ utilizaram uma combinação de cepas probióticas para analisar a possível melhora da cólica e tiveram resultados animadores. Os lactentes de gestantes suplementadas precocemente com a combinação de cepas descritas no Estudo 4 da Tabela 2, também foram beneficiados com a diminuição de sintomas relacionados à cólica. A administração do probiótico também foi feita ofertada aos lactentes, durante os três primeiros meses de vida. Aloisio *et al.*⁶ utilizaram as cepas descritas no Estudo 6 da Tabela 2 e, além da melhora da cólica, houve também redução dos episódios de vômitos pelo grupo probiótico.

Os efeitos dos probióticos estão estritamente relacionados ao tipo e número de cepas, dosagem e duração do tratamento,¹⁷ conforme descrito no Estudo 10 na Tabela 2. A mistura probiótica comercial mostrou reduzir o tempo de choro dos lactentes durante todo o período do estudo.

A dieta materna também foi estudada em bebês amamentados, pois é comum lactantes evitarem alimentos durante quadros de cólica do lactente.

Tabela 1. Checklist no padrão Prisma da Revisão Sistemática.

Seção/tópico	Número	Item	Relatado na página
TÍTULO			
TÍTULO	1	Revisão sistemática sobre intervenções dietéticas na mãe e no bebê para o tratamento da cólica em lactentes saudáveis	5
ABSTRACT			
Resumo estruturado	2	A confirmação de que os lactentes que apresentam cólica possuem uma microbiota intestinal desequilibrada trouxe o interesse por pesquisas que avaliem a suplementação probiótica na melhora dos sintomas. Estudos sugerem que a suplementação de probióticos para gestantes, lactantes e lactentes e uma dieta materna com baixo teor de FODMAPs pode estar associada a uma melhora dos sintomas da cólica do bebê. O objetivo deste trabalho foi avaliar se estas estratégias são eficazes para o tratamento da cólica, até o terceiro mês de vida. Resultados: dentre os dezessete estudos analisados, a suplementação de probióticos do gênero <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacteria</i> tanto na mãe quanto no bebê parecem reduzir a cólica infantil. A dieta materna com baixo teor de FODMAPs também apresentou resposta promissora. Conclusão: apesar de resultados animadores, mais trabalhos precisam ser realizados a fim de comprovar a hipótese das estratégias nutricionais na mãe e no bebê.	2
INTRODUÇÃO			
Racional	3	A confirmação de que os lactentes que apresentam cólica possuem uma microbiota intestinal desequilibrada trouxe o interesse por pesquisas de suplementação probiótica. Outros estudos avaliaram uma possível interferência de nutrientes e dieta com baixo teor de FODMAPs pela mãe, que pode estar associada à melhora do sintoma.	3-4
Objetivos	4	Avaliar diferentes estratégias dietéticas em lactantes e lactentes para redução da cólica em recém-nascidos saudáveis e verificar se a suplementação nutricional ou intervenção dietética em lactantes contém a mesma eficácia da intervenção direta para o tratamento de cólicas até o terceiro mês de vida	4
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Bases de Dados: Pubmed, Scopus e BVS	5
Critérios de Elegibilidade	6	Critérios de exclusão: estudos feitos em animais, estudos que avaliaram exclusivamente fórmulas infantis, que avaliaram exclusivamente a segurança da cepa, cólicas relacionadas a Alergia a Proteína do Leite de Vaca (APLV) ou intolerância à lactose, artigos de revisão, consensos e aqueles que utilizaram análise de um componente naturalmente presente no leite materno.	5
Fontes de Informação	7	Bases de Dados: Pubmed, Scopus e BVS	5
Busca	8	Colic, infant, diet, therapeutics. Operadores boleados utilizados foram “or” e “and”	5
Seleção dos Estudos	9	Foram incluídos os artigos dos últimos 10 anos que avaliaram o efeito de uma suplementação específica no lactente, gestante ou lactante e intervenção dietética com exclusão de alimentos específicos na lactante	5
Processo de Coleta de Dados	10	Seleção de 17 artigos utilizando as fontes de dados Pubmed, Scopus e BVS com as palavras-chave e descritores: colic, infant, diet, therapeutics, acesso em 23/06/2022.	5
Lista dos Dados	11	Características dos estudos selecionados acerca do delineamento, ano de publicação, local, objetivo, número de pacientes, resultados e conclusão.	8
Risco de viés em cada estudo	12	Falhas no acompanhamento dos participantes, limitações de métodos de controle dos participantes, desfechos inconclusivos.	7
Medidas de sumarização	13	Triagem, critérios de exclusão	7
Síntese dos resultados	14	Ensaios clínicos / Coorte avaliando os efeitos das intervenções dietéticas na melhora da cólica do lactente	12
Risco de viés entre estudos	15	Estudos feitos em animais, estudos que avaliaram exclusivamente fórmulas infantis, que avaliaram exclusivamente a segurança da cepa, cólicas relacionadas a Alergia a Proteína do Leite de Vaca (APLV) ou intolerância à lactose, artigos de revisão, consensos e aqueles que utilizaram análise de um componente naturalmente presente no leite materno.	5
Análises adicionais	16		
RESULTADOS			
Seleção de Estudos	17	Artigos identificados nos bancos de dados 146	7

Características dos Estudos	18	Características dos estudos selecionados acerca do delineamento, ano de publicação, local, objetivo, número de pacientes, resultados e conclusão.	8
Risco de viés entre os estudos	19	Crítérios de exclusão: Incompatibilidade de assuntos (n=44), APLV (n=8), intervenção em ratos (n=3), artigos repetidos (n=50), consenso (n=4), revisão (n=16), eficácia e segurança da Cepa (n=3), intolerância à lactose (n=1)	7
Resultados de estudos individuais	20	Revisão sistemática de 17 artigos	5
Síntese dos resultados	21	Ensaio clínico / Coorte avaliando os efeitos das intervenções dietéticas na melhora da cólica do lactente	12
Risco de viés entre estudos	22	Estudos inconclusivos, havendo a necessidade de mais trabalhos que excluam o maior número de vieses possível	8-11
Análises adicionais	23		
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Intestino do ser humano contém inúmeras comunidades de bactérias comensais (ou microbiota) e que possuem uma relação de simbiose com o hospedeiro, interferindo assim constantemente na sua fisiologia. Bactérias podem ser transferidas para o lactente através do leite materno. Suplementação de probióticos tanto em lactentes como em lactantes mostra reduzir sintomas de cólica. Alimentação das lactantes mostra redução nos sintomas da cólica.	16
Limitações	25	Estudos inconclusivos, havendo a necessidade de mais trabalhos que excluam o maior número de vieses possível	8-11
Conclusões	26	Resultados promissores avaliando intervenções dietéticas na mãe e no bebê	20
FINANCIAMENTO			
FINANCIAMENTO	27		

Alguns estudos sugerem que dieta com baixo teor de FODMAP (Oligo, Di, Monossacarídeos e Poliois Fermentáveis) é eficaz contra dores abdominais de crianças em idade escolar, de 7 a 17 anos.²¹

No ano seguinte, Iacovou *et al.*⁹ avaliaram os efeitos de uma dieta materna pobre em FODMAPs em comparação a uma dieta típica australiana, rica em FODMAPs com relação ao tempo de choro e agitação relacionados à cólica dos bebês. Frituras, peixes, massas, *muffins*, *muesli*, cebola, alho, ervilhas, abóbora, repolho, cogumelos, farinhas/pães à base de trigo e centeio foram exemplos de alimentos incluídos na dieta rica em FODMAPs, os quais foram substituídos por alimentos de mesma cor/textura com baixo teor de FODMAPs. Como mostra esse estudo, de número 8 da Tabela 2, a dieta materna com baixo teor de FODMAPs foi associada a uma maior redução nas durações de choro e agitação de bebês com cólica. Vale ressaltar que o estudo avaliou 13 duplas de mães-bebês e que mais pesquisas devem ser realizadas para validá-lo.

As evidências que avaliam mudanças na dieta materna interferindo positivamente no tratamento da cólica do lactente são fracas, e as principais diretrizes nacionais não recomendam o uso, já que podem resultar em deficiências nutricionais.²¹

Além da dieta da lactante, outro estudo avaliou a suplementação probiótica no período da gestação. Segundo resultados demonstrados na Tabela 2, Estudo 14, a suplementação pré-natal materna com probiótico *L. reuteri* LR92 DSM 26866, durante o último mês de gravidez, mostrou prevenir a ocorrência e reduzir a gravidade da cólica infantil em lactentes acompanhados até os cinco meses de vida.¹⁴

Estudo recente conduzido no Irã²² avaliou o efeito de um simbiótico contendo *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri* (109 UFC) + FOS (Frutooligossacarídeo) no tempo e número de choro e à vigília do lactente causada pela cólica. Os resultados demonstraram redução da frequência, duração da cólica, aumento do tempo de sono em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles ($p > 0,05$). Vale ressaltar que a população estudada poderia estar em aleitamento materno exclusivo ou em uso de fórmulas infantis, além dos dois grupos terem recebido Simeticona 20mg 2x/dia.

As Tabelas 2 e 3 trouxeram uma comparação prática e de fácil compreensão sobre os trabalhos analisados. É possível observar quais cepas probióticas possuem eficácia na melhora da cólica, bem como seu tempo de administração e dosagem, proporcionando fácil aplicação clínica.

Tabela 2. Características dos estudos selecionados acerca do delineamento, ano de publicação, local, objetivo, número de pacientes, resultados e conclusão.

Delineamento Estudo	Ano Publicação	Local	Objetivo	N Amostral	Resultados	Conclusão
1. Ensaio clínico prospectivo multicêntrico duplo-cego controlado randomizado	2014	Itália	Verificar se a suplementação de Lr reduz Cólica, Constipação e Regurgitação	468	Redução de cólica, constipação e regurgitação. Economia de €88/família	Lr parece prevenir cólica, constipação e regurgitação
2. Estudo de Intervenção duplo-cego controlado	2015	Finlândia	Analisar se LcGG auxiliam no tratamento da cólica	30	Lactentes do GP apresentaram aumento de Blc e Bbr, além de apresentarem maior número deste gênero	Apesar do aumento de Bifidobacterium no GP não houve diferença no padrão de choro dos dois grupos.
3. Estudo cego prospectivo randomizado controlado	2015	Itália	Analisar se Lr + Vit D reduz uso de medicamentos, Fis, consultas pediátricas e ambulatoriais	113	↓ Chamadas pediátricas e ambulatoriais ↓ medicamentos** ↓ FI	Lr parece reduzir cólica no lactente (Vit D: não esclarecido)
4. Ensaio Clínico duplo-cego randomizado controlado	2016	Bari - Itália	Lr modula os níveis IL-6, IL-10 e IL-1β, TGF-β1 e slgA do leite materno e níveis de slgA e lactoferrina nas fezes de recém-nascidos?	66	↑ IL10 ↓ IL6 ↑ TGF-β1 no leite materno maduro nas mães suplementadas	Suplementação de probióticos em Gestantes e Lactentes parece reduzir cólica no lactente
5. Coorte do estudo <i>Baby Biotics</i>	2017	Austrália	Verificar a relação entre colonização de Lr e DMF, inflamação intestinal e tempo de choro	65	↓ tempo de choro independente do estado de colonização. Sem diferenças na DMF e inflamação intestinal pela colonização de Lr. Quanto mais Lr, menos tempo de choro. Quanto mais Ec, menos DMF. Quanto mais Lr, maior tempo de choro.	Sem conclusões significativas devido ao grande número de vieses
6. Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado	2017	EUA	Verificar a relação entre Lr e tempo de choro, agitação, inflamação, imunidade e microbioma	117	Sem alterações significativas no tempo de choro, bicarbonato plasmático e marcadores de inflamação. ↓ cólica nos lactentes com ↓ BGN	Sem conclusões significativas. Houve melhora da cólica na maioria do grupo controle, após 3 semanas
7. Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado	2018	Itália	Analisar se suplementação de probióticos alteram antropometria, horas de choro, regurgitações, vômitos e evacuações, cor, consistência e bactérias das fezes	155	↓56% vômitos, ↓46,5% evacuações, melhor consistência e ↓ de Bf nas fezes)	Bb podem atingir o intestino de RN saudáveis, prevenindo distúrbios gastrointestinais
8. Estudo randomizado duplo-cego de alimentação cruzada	2018	Austrália	Dieta materna low FODMAPs melhora Sono, alimentação, vigília, episódios e duração de choro e agitação, teor de FODMAPs no Leite Materno e ph fecal dos lactentes?	13	↓ tempo de choro ↓ tempo de choro e agitação ↓ episódios de choro ↓ tempo de agitação	Dieta materna low FODMAPs parece reduzir a cólica do lactente
9. Estudo duplo-cego randomizado controlado	2018	Itália	Verificar se Lr reduz tempo de choro e modifica microbiota fecal de lactentes com cólica	87	↓ tempo de choro ↓ Relação RORγ/FOXP3 e ↓ CPF	Lr diminui tempo de choro relacionado à cólica e melhora parâmetros de microbiota fecal
10. Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	2018	Itália	Eficácia e segurança da mistura probiótica comercial* no tratamento da cólica infantil	53	Redução do tempo de choro e melhor qualidade de vida da família	A mistura probiótica comercial parece segura e reduz o choro incontrolável de lactentes em AME

11.	Estudo multicêntrico controlado prospectivo de fase II randomizado de grupo paralelo.	2018	Ucrânia	Lrh + Lre melhoram a cólica do lactente?	168	Redução do tempo de choro e agitação a partir do 14 dia	<i>Lactobacillus</i> diminuem tempo de choro e agitação nos bebês em AME
12.	Coorte	2019	EUA	Administração precoce de LGG previne cólica no lactente	184	Sem diferenças com o grupo controle	Administração precoce de LGG parece não prevenir cólica
13.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado	2019	Itália	Avaliar a taxa de lactentes com redução $\geq 50\%$ do tempo de choro com Bb-12*	80	Taxa de lactentes com redução $\geq 50\%$ do tempo de choro foi maior no GP	Suplementação com Bb-12* é eficaz no controle da cólica
14.	Ensaio clínico randomizado controlado	2020	Itália	LrGG é eficaz contra cólica e inflamação intestinal do lactente?	45	Diminuição do tempo de agitação e choro no GP	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53103 parece reduzir cólicas, associado à exclusão de leite e derivados pela mãe
15.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado	2020	Irã	A administração pré-natal de <i>L. reuteri</i> LR92 DSM 26866 previne cólica infantil?	145	Redução da média da gravidade, frequência e altos graus da cólica	O consumo de <i>L. reuteri</i> LR92 DSM 26866 no último mês de gestação pode prevenir a cólica infantil ou reduzir sua gravidade
16.	Estudo clínico duplo-cego paralelo randomizado	2022	Irã	Efeito do Simbiótico no tratamento da cólica do lactente?	68	Diminuição da frequência e duração da cólica e aumento do tempo de sono em ambos os grupos	Simbiótico parece não ter influência no tratamento da cólica

Tabela 3: Ensaios clínicos / Coorte avaliando os efeitos das intervenções dietéticas na melhora da cólica do lactente.

Estudo	Sujeitos	Grupos	Intervenção	Duração (dias)	Dose	Valor de p
1	Bebês de 0-90 dias AME ou FI	GP=grupo probiótico GC = grupo controle (placebo)	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	90	10 ⁸ UFC Lr diariamente	p<0,05 (cólica, constipação e regurgitação)
2	Bebês em AME ou FIEHC < 42 dias	GP=grupo probiótico GC=grupo controle (placebo)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103	28	4,5 x 10 ⁹ UFC LrGG diariamente	p<0,05 B. lactis, p<0,05 B. breve p<0,05 ↓ Bifido em lactentes com cólica
3	RN <10 dias AME ou FI	GP=grupo probiótico + Vit D GC=grupo controle (placebo + Vit D)	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 + Vit D	84	5 gotas Lr (10 ⁸ UFC) + 400UI Vit D/dia	p<0,05 ↓ chamadas pediátricas p<0,05 ↓ médicas mentos** p<0,05 ↓ FI p<0,05 ↓ consultas pediátricas e ambulatoriais
4	Gestantes e Lactantes de até 30 dias em AME ou AME + FI	GP=grupo probiótico GC=grupo controle (placebo)	Lpa, Lpl, Lac, Ld, BI, Bb, Bi e St,	60	900bi de UFC cada, 4 semanas antes da DPP e 4 semanas PP diariamente	p>0,05 ↓IL-1β em ambos p<0,05 IL10 GP p<0,05 ↓IL6 GP p<0,05 TGF-β1 GP p>0,05 slgA ambos p>0,05 Lactoferrina p<0,05 ↓ cólica e constipação GP
5	RN saudáveis de até 13 semanas com cólicas AME ou FI	GP=grupo probiótico GC=grupo controle (placebo)	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	28	10 ⁸ UFC de Lr diariamente	p<0,05 quanto > densidade por Ec, < n picos Sau96l p<0,05 ↓choro nos bebês Ec e não Ec
6	Bebês saudáveis de 3 semanas a 3 meses de vida	GP=grupo probiótico GC=grupo controle	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	42	10 ⁸ UFC de Lr diariamente	p>0,05 imunidade p>0,05 tempo de choro p>0,05 inflamação

7	RN saudáveis < 15 dias AME ou FI	GP=grupo probiótico GC=grupo controle (placebo)	Bbbr03 e Bbb632	90	10 ⁸ UFC de cada diariamente (formulação comercial)	p<0,05 (↓ vômitos) p<0,05 (↓ evacuações e melhor consistência) p<0,05 (↓ Bf nas fezes)
8	Lactantes < ou = 3 meses com cólicas em AME	GLF=grupo low FODMAPs GC=grupo controle (dieta australiana habitual)	Dieta pobre em FODMAPs	10	3 Refeições Principais e 2 Lanches Intermediários nos 2 grupos	p<0,05 ↓ tempo de choro p<0,05 ↓ tempo de agitação p<0,05 ↓ vigília p<0,05 ↓ tempo de amamentação
9	Bebês em AME ou AMP < 12 semanas	GP	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	30	1x10 ⁸ UFC/dia	p<0,05 ↓ tempo de choro p<0,05 FOXP3 p<0,05 <i>Lactobacillus</i> p<0,05 ↓ CPF
10	Lactentes com idade entre 30 e 90 dias, em AME	GP=grupo probiótico GC=grupo controle (placebo)	Mistura probiótica comercial*** : Vivomixx® + Visbiome® + DeSimone Formulation®	21	5 bi de cada cepa/dia (10 gotas)	p < 0,05 tempo de choro e melhor qualidade de vida da família
11	Bebês de 4 a 12 semanas em AME	GP=grupo probiótico GC=grupo controle (placebo)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 19070-2 + <i>Lactobacillus reuteri</i> 12246 + FOS + Vit D	28	250x106 UFC + 3,33mg + 200UI, respectivamente	p < 0,05 ↓ tempo de choro e agitação
12	RN de até 9 dias AME ou FIPHS	GLGG=grupo <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG GC=grupo controle (placebo)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	4	10bi UFC, diariamente	p>0,05
13	RN de até 7 semanas em AME	GP=grupo probiótico GC=grupo controle (placebo)	Bb-12®	28	1x10 ⁹ UFC/dia (5 gotas)	p<0,05 maior diminuição do choro no GP
14	Bebês com cólica entre 10 e 60 dias de vida em AME	GP=grupo probiótico GC=grupo controle (placebo)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53103	28	5x10 ⁹ UFC/dia	p<0,05 ↓ tempo de agitação e choro p<0,05 ↓ inflamação p<0,05 <i>Lactobacillus</i> mas não <i>Bifidobacterium</i>
15	Gestantes no início da 35 semana de gestação	GP=grupo probiótico GC=grupo controle (placebo)	<i>Lactobacillus reuteri</i> LR92 DSM 26866	28	1 × 10 ⁸ UFC/dia (5 gotas)	p < 0,05 ↓ média da gravidade, frequência e alto grau da cólica
16	Bebês com cólicas menores de 90 dias de idade AME ou FI	GS=grupo simbiótico GC=grupo controle (placebo)	Pedilact***	28	5 gotas (10 ⁹ UFC)/dia	p>0,05 na melhora da cólica do GS em comparação ao GC

AME = Aleitamento Materno Exclusivo
 AMP = Aleitamento Materno Predominante
 Bb = *Bifidobacterium breve* DSM 24732
 BB-12® = *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* DSM 15952
 Bbr = *Bifidobacterium breve*
 Bbbr03 = *Bifidobacterium breve* BRM03 DSM 16604
 Bbb632 = *Bifidobacterium breve* B632 DSM 24706
 Bf = *Bifidobacterium fragilis*
 Bi = *Bifidobacterium infantis* DSM 24737
 Bl = *Bifidobacterium longum* DSM 24736
 Blc = *Bifidobacterium lactis*
 BGN = Bactérias gram negativas: *Klebsiella*, *Proteus* e *Veillonella*
 CPF = Calprotectina fecal
 DMF = Diversidade Microbiana Fecal
 DPP = Data Provável do Parto
 Ec = *Escherichia coli*
 FI = fórmula infantil
 FIEHC = Fórmula Infantil Extensamente Hidrolisada de Caseína (Mead Johnson®)
 FIPHS = Fórmula Infantil Parcialmente Hidrolisada de Soro de Leite (Nestlé®)
 FOXP3 = *Forkhead Box P3*
 GLF = grupo low FODMAPs
 GP = Grupo Probiótico
 IG = idade gestacional
 Lpa = *Lactobacillus paracasei* DSM 24733
 Lpl = *Lactobacillus plantarum* DSM 24730
 Lac = *Lactobacillus acidophilus* DSM 24735
 Ld = *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* DSM 24734
 Lr = *Lactobacillus reuteri* DSM 17938
 Lre = *Lactobacillus reuteri* 12246

LrGG = *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103

Lrh = *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2

PN = peso ao nascer

PP = Pós-Parto

RN = recém-nascidos

ROR γ = *retinoid-related orphan receptor* γ

St = *Streptococcus thermophilus* DSM 24731

SA = Sem alterações

UFC = Unidades Formadoras de Colônia

*medicamentos utilizados: simeticona, analgésicos, brometo de cimetrópio

**Pedilact® = Simbótico contendo *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri* (109 UFC) + FOS (Frutooligossacarídeo)

***Mistura probiótica comercial =

Vivomixx® : *Lactobacillus paracasei* DSM 24733 + *Lactobacillus plantarum* DSM 24730 + *Lactobacillus acidophilus* DSM 24735 + *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734

Visbiome® : *Bifidobacteria longum* DSM 24736 + *Bifidobacteria breve* DSM 24732 + *Bifidobacteria infantis* DSM 24737

De Simone Formulation® = *Streptococcus thermophilus* DSM 24731

Os trabalhos que analisaram a intervenção dietética em gestantes e lactantes ainda são escassos, trazendo limitação a esta revisão. Além disso, a grande maioria dos estudos avaliou o efeito de uma ou mais cepas probióticas na melhora da cólica, sem outras intervenções dietéticas importantes, com exceção do estudo de Iacovou *et al.*,²¹ com a retirada de FODMAPs, porém em apenas 13 indivíduos.

São necessários mais estudos que analisem a inclusão ou exclusão de alimentos específicos em gestantes e lactantes e outras cepas probióticas que possam trazer o benefício da melhora da cólica do lactente.

CONCLUSÃO

Apesar de resultados promissores avaliando intervenções dietéticas na mãe e no lactente, os estudos analisados apresentam limitações. Assim, mais estudos observacionais que excluam o maior número de vieses possível são necessários, na tentativa de encontrar a recomendação específica do uso do *Lactobacillus reuteri* no tratamento preventivo de cólicas e na diminuição do choro do lactente.

REFERÊNCIAS

- Gonzalez OS, Retondario A, Bricarello LP, González-Chica DA, Vasconcelos FAG. Aleitamento materno exclusivo, alimentação complementar e associação com excesso de gordura corporal em escolares de Florianópolis SC, Brasil. *Rev. Bras. Saúde Materno Infantil*. Recife. 2017 jan-mar;17(1):127-137.
- Flores TR, Nunes BP, Neves RG, Wendt AT, Costa CS, Wehrmeister FC, Bertoldi AD. Consumo de leite materno e fatores associados em crianças menores de dois anos: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Cad. Saúde Pública*. 2017, 33(11):e00068816.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil. Brasília DF: Ministério da Saúde. Série Cadernos de Atenção Básica n. 11, Série A. Normas e Manuais Técnicos, 173; 2002.
- Nascimento VG, Silva JPC, Ferreira PC, Bertodi CJ, Leone C. Aleitamento Materno, introdução precoce de leite não materno e excesso de peso na idade pré-escolar. *Revista Paulista de Pediatria*. 2016, 34(4):454-459.
- Karahmet AY, Dolgun G, Özen M. The effect of probiotics added to maternal nutrition on infantile colic: a systematic review and meta-analysis. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2021, 30(2):105-16.
- Aloisio I, Prodam F, Giglione E, Cionci NB, Solito A, Bellone S, Baffoni L, Mogna L, Pane M, Bona G, Di Gioia D. Three-month feeding integration with *Bifidobacterium* strains prevents gastrointestinal symptoms in healthy newborns. *Frontiers in Nutrition*. 2018, 5(39).
- Nation ML, Dunne EM, Joseph SJ, Mensah FK, Sung GV, Satzke C, Tang MLK. Impact of *Lactobacillus reuteri* colonization on gut microbiota, inflammation and crying time in infant colic. *Scientific Reports*. 2017, 7:15047, doi: 10.1038/s41598-017-1504-7.
- Murugu Sarasu J, Narang M, Shah D. Infantile Colic: An Update. *Indian Pediatrics*. Delhi, India, v. 55; 2018.
- Iacovou M, Craig SS, Gibson PR, Muir JG. Randomised clinical trial: reducing the intake of dietary FODMAPs of breastfeeding mothers is associated with a greater improvement of the symptoms of infantile colic than for a typical diet. *Wiley AP&T, Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018, 48:1061-1063.
- Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, Lingua C, Moja L, Banks SSC, Ceratto S, Savino F. Dietary modifications for infantile colic (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, 10: doi: 10.1002/14651858.CD011029.pub2.
- Baldassare ME, Mauro AD, Mastromarino P, Fanelli M, Martinelli D, Urbano F, Capobianco D, Laforgia N. Administration of a Multi-Strain Probiotic Product to Women in the Perinatal Period Differentially Affects the Breast Milk Cytokine Profile and May Have Beneficial Effects on Neonatal Gastrointestinal Functional Symptoms. *A Randomized Clinical Trial*. *Nutrients*. 2016, 8(677): doi:10.3390/nu8110677.
- Álvarez-Calatayud G, Pérez-Moreno J, Tolín M, Sánchez C. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. 2013, Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):564-574.
- Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Tempo de choro e expressão ROR γ /FOXP3 em bebês com cólica tratados com *Lactobacillus reuteri* DSM17938. *The Journal of Pediatrics*. 2018, 192:171-7.
- Pourmirzaiee MA, Fatemeh F, Moazeni W, Hassanzadeh A, Hajhashemi M. The efficacy of the prenatal administration of *Lactobacillus reuteri* LR92 DSM 26866 on the prevention of

- infantile colic: a randomized control trial. *European Journal of Pediatrics*. 2020, 179:1619-1626.
15. Bergmann H, Rodriguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *British Journal of Nutrition*. 2014, 112:1119-1128.
 16. Savino F, Ceratto S, Poggi E, Cartosio ME, Di Montezemolo LC, Giannattasio A. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomized, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Beneficial microbes*. 2015, 6(3):245-251.
 17. Baldassarre ME, Silvio AM, Tafuri S, Rizzo V, Gallone MS, Mastromarino P, Capobianco D, Laghi L, Zhu C, Capozza M, Laforgia N. Effectiveness and Safety of a Probiotic-Mixture for the Treatment of Infantile Colic: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial with Fecal Real-Time PCR and NMR-Based Metabolomics Analysis. *Nutrients*. 2018, 10:195; doi:10.3390/nu10020195.
 18. Pärty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* gg therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatric Research*. 2015, 78(4).
 19. Cabana MD, McKean M, Beck AL, Flaherman V. A pilot analysis of early *Lactobacillus rhamnosus* GG for infant colic prevention. *The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019, 68(1):17-19. doi:10.1097/MPG2113.
 20. Savino F, Montanari P, Galliano I, Daprà V, Bergallo M. *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) for the Management of Infantile Colic: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12, 1693; doi:10.3390/nu12061693, 2020.
 21. Iacovou M, Mulcahy EC, Truby H, Barrett JS, Gibson PR, Muir JG.; Reducing the maternal dietary intake of indigestible and slowly absorbed short-chain carbohydrates is associated with improved infantile colic: a proof-of-concept study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2017, doi: 10.1111/jhn.12488.
 22. Khoshnevisasl P, Sadeghzadeh M, Kamali K, Hansanlo M. The effect of symbiotic in the treatment of infantile colic: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2022, 27:42.