

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Cólicas do Lactente: uma revisão da bibliografia dos últimos 10 anos

Pedro Miguel Poínhas Gaspar

M

2024



Cólicas do Lactente: uma revisão da bibliografia dos últimos 10 anos

Revisão Bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Maio 2024

Estudante:

Pedro Miguel Poínhas Gaspar, Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: pedrompgaspar12@gmail.com

Orientadora:

Dra. Carla Alexandra Freitas Zilhão

Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Pediatria, Centro Materno-Infantil do Norte, ULS Santo António, Porto, Portugal

Coordenadora da Unidade de Reumatologia Pediátrica, Centro Materno-Infantil do Norte

Docente Convidada de Pediatria do Mestrado integrado em Medicina, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço Eletrónico: u06467@chporto.min-saude.pt

Coorientadora:

Prof. Doutora Liane Correia Costa

Assistente Hospitalar Graduada, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Centro Materno-Infantil do Norte, ULS Santo António, Porto, Portugal

Professora Auxiliar Convidada de Pediatria do Mestrado integrado em Medicina, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço eletrónico: lianecosta.cmin@chporto.min-saude.pt

Declaração de Integridade

Porto, 29 de maio de 2024



Pedro Gaspar

Mestrando e Autor

Dra. Carla Zilhão

Médica e Orientadora



Prof. Doutora Liane Correia-Costa

Médica e Coorientadora

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, um agradecimento à minha orientadora Doutora Carla Zilhão e coorientadora Professora Doutora Liane Correia-Costa, sem as quais não seria possível a realização desta dissertação. Obrigado pelas correções, sugestões, orientações e por todo o apoio ao longo destes meses de trabalho.

De seguida, um agradecimento aos meus pais e restantes familiares que investiram na minha educação e formação, nunca me negando nada que pudesse contribuir para o meu crescimento. Obrigado à minha irmã por ser um exemplo constante de um profissional de saúde e dos valores que isso representa.

Agradeço, por fim, a todos aqueles a quem tive o prazer de chamar colegas e amigos nestes 6 anos. Obrigado pelos momentos, experiências e memórias que partilhamos, que levo comigo daqui para a frente e que, certamente, refletir-se-ão no médico que aspiro ser.

RESUMO

As cólicas do lactente são uma das causas de choro excessivo nos primeiros meses de vida, com uma prevalência muito variável de acordo com diferentes estudos. Ainda que se trate de uma condição benigna e autolimitada, com resolução espontânea pelos 3-4 meses de idade, constitui um dos problemas da infância mais disruptivos para a dinâmica familiar, gerador de ansiedade para os cuidadores, e condicionando múltiplos recursos a unidades de saúde.

A definição mais utilizada em clínica e investigação é a proposta por Wessel *et al.*⁽¹⁾ que designa cólica do lactente como um quadro caracterizado por choro sem causa aparente (por ex: fome, fralda suja, etc), que dura 3 ou mais horas por dia, ocorre mais do que 3 dias por semana, num lactente saudável, com menos de 3 meses de idade, ainda que esta não seja a definição mais atual. Ao longo dos anos, foram propostas várias teorias quanto à etiologia das cólicas, assim como quanto à melhor abordagem das mesmas. Contudo, não existe um grau de evidência forte para qualquer das etiologias ou intervenções propostas, o que se traduz numa resposta inconsistente da mesma estratégia em diferentes lactentes e em momentos distintos. A incapacidade de entender o processo subjacente ao comportamento do lactente, bem como a impotência para o modificar, podem conduzir a frustração por parte dos pais, receando uma patologia grave e questionando-se sobre a sua capacidade enquanto cuidadores. Esta frustração pode ainda ser dirigida ao sistema de saúde e aos clínicos, por procurarem neles respostas a questões que, muitas vezes, não são respondidas ou se revelam ineficazes. Tudo isto pode ter como consequência a instabilidade familiar, uma perturbação da relação cuidador-criança, bem como uma diminuição de confiança nos cuidados de saúde. Torna-se assim importante, do ponto de vista da prática médica, os clínicos estarem munidos de informação relevante, atualizada e prática para a melhor orientação dos doentes e dos respetivos cuidadores.

Objetivos: Com esta revisão bibliográfica narrativa pretende-se avaliar a literatura mais relevante publicada nos últimos 10 anos, e expor a informação nela presente, com foco nas etiologias propostas e na abordagem clínica.

Metodologia: A revisão bibliográfica narrativa foi realizada com o recurso às plataformas *Pubmed* e *ScienceDirect*, com os seguintes filtros de pesquisa: linguagem (inglês, português e espanhol) e data de publicação do artigo (últimos 10 anos). Foi dada maior relevância a referências de artigos publicados em revistas com fator de impacto elevado (considerado superior a 3).

PALAVRAS-CHAVE:

Cólicas do lactente; etiologia; abordagem clínica; cuidador

ABSTRACT

Infant colic is one of the causes of excessive crying during the first months of life, with a very variable prevalence according to different studies. Although it is a benign and self-limited condition, with spontaneous resolution by 3-4 months of age, it constitutes one of the most disruptive childhood problems for family dynamics, generating anxiety for caregivers, and requiring multiple resources from health units. The most commonly used definition in clinical practice and research is the one proposed by Wessel *et al.* (1), which designates infant colic as a condition characterized by crying without an apparent cause (e.g., hunger, dirty diaper, etc.), lasting 3 or more hours per day, occurring more than 3 days per week, in a healthy infant under 3 months of age, although it is not the most current definition. Over the years, various theories have been proposed regarding the etiology of colic, as well as the best approach to it. However, there is no strong evidence for any of the proposed etiologies or interventions, resulting in inconsistent responses to the same strategy in different infants and at different times. The inability to understand the underlying process of the infant's behavior, as well as the inability to improve it, can lead to frustration on the part of parents, fearing a serious disease and questioning their abilities as caregivers. This frustration may also be directed at the healthcare system and clinicians, as they seek answers that are often impossible to give or prove to be ineffective. All of this can result in family instability, disruption of the caregiver-child relationship, as well as a decrease in confidence in healthcare. Thus, it is important for clinicians to be equipped with relevant, updated, and practical information in order to give better guidance to their patients and their respective caregivers.

Objectives: This narrative literature review aims to evaluate the most relevant literature published in the last 10 years and present the information therein, focusing on proposed etiologies and clinical approaches.

Methodology: The narrative literature review was conducted using the *PubMed* and *ScienceDirect* platforms, with the following search filters: language (English, Portuguese, and Spanish) and article publication date (last 10 years). Greater emphasis was placed on references from articles published in journals with a high impact factor (above 3).

Keywords: Infant/infantile colic; etiology; clinical approach; caregiver

ABREVIATURAS

CL – Cólica do Lactente

DGIF – Distúrbios Gastrointestinais Funcionais

QdV – Qualidade de Vida

AA- Alergias alimentares

APLV - Alergia às Proteínas do Leite de Vaca

FEH – Fórmulas Extensamente Hidrolisadas

RCIU – Restrição de Crescimento Intra-uterino

RMNf - Ressonância Magnética Funcional

AHT – *Abusive Head Trauma*

FODMAP - *Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyol*

ÍNDICE

1	MÉTODOS E SELEÇÃO DE ARTIGOS	1
2	DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA	1
3	DIAGNÓSTICO	2
4	ETIOLOGIA	3
4.1	Alergia Alimentar	3
4.2	Disbiose e Microflora Gastrointestinal	4
4.2.1	Relação entre espécies microbacterianas	4
4.2.2	Diversidade do microbioma	4
4.2.3	Influência da microbiota pela produção de metabolitos	5
4.2.4	Microbioma e sistema entero-hepático	5
4.2.5	Microbioma e sistema imune	5
4.3	Inflamação	6
4.4	Antibioterapia	6
4.5	Enxaqueca	6
4.6	Serotonina, Melatonina e Ciclo Circadiano	7
4.7	Parto pré-termo, Pequeno para Idade Gestacional e Restrição de Crescimento Intra-Uterino	7
4.8	Ativação cerebral e sensibilidade a estímulos	7
4.9	Hemorragia subdural associada ao parto	7
4.10	Tabagismo materno	8
4.11	Ansiedade/Depressão materna e contacto pele-com-pele	8
4.12	Idade Materna avançada	8
5	COMORBILIDADES	9
5.1	Infeções e alergias	9
5.2	Doenças Gastrointestinais Funcionais futuras	9
5.3	Sensibilidade à dor	9
5.4	Coordenação Motora e Problemas Comportamentais	9
5.5	Enxaqueca	10
5.6	Família e <i>Shaken-baby</i>	10
6	TRATAMENTO	10
6.1	Probióticos, Pré-bióticos, Pós-bióticos e Simbióticos	10
6.1.1	Outros probióticos	11
6.1.2	Suplementação materna	11
6.2	Modificações Dietéticas e Fórmulas	12
6.3	Medicina Alternativa	12
6.3.1	Acunpuntura	12
6.3.2	Terapia Manual	13
6.3.3	Produtos “naturais”	13

6.4	Fármacos	13
6.4.1	Simeticone	13
6.4.2	Inibidores da Bomba de Protões	13
6.5	Tratamento segundo associação a Enxaqueca	13
6.6	Aconselhamento Parental e Estratégias Comportamentais	14
7	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO	14
8	CONCLUSÃO	15
9	REFERÊNCIAS	16
10	TABELAS E FIGURAS	23
	Figura 1	23
	Tabela i	24
	Figura 2	25

1 MÉTODOS E SELEÇÃO DE ARTIGOS

Na revisão da bibliografia referente a Cólicas do Lactente foram utilizadas 112 referências, publicadas nos últimos 10 anos, obtidas através das plataformas *PubMed* e *ScienceDirect*, utilizando as palavras-chave: “*infant/infantile colic; etiology; clinical approach; caregiver*”. Assim, constam desta dissertação: 38 referências a estudos observacionais, 34 referências a ensaios clínicos, 13 revisões sistemáticas, 23 revisões bibliográficas, 2 referências a um estudo consenso, 1 estudo experimental animal e 1 artigo de hipótese.

2 DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA

A cólica do lactente (CL) descreve um conjunto de comportamentos observados em crianças com menos de 5 meses de idade, sendo o mais proeminente o choro prolongado e inconsolável. Outras características, como o cerrar dos punhos e a flexão da anca, levaram à sugestão de uma possível associação a desconforto abdominal. Daqui deriva o nome “cólica”, vindo da palavra grega para cólon— *kolikos*.⁽²⁾ No estudo da cólica do lactente, é usada frequentemente como critério de diagnóstico a “Regra dos 3”, proposta por Morris Wessel: “choro intenso e inconsolável que dura mais de 3 horas por dia, mais de 3 dias por semana, por mais de 3 semanas, num lactente saudável entre as 2 semanas e os 4 meses de idade”.⁽¹⁾

Na assunção de uma possível etiologia gastrointestinal, esta condição é frequentemente incluída no grupo dos Distúrbios Gastrointestinais Funcionais (DGIF), que são entendidos como transtornos biopsicossociais sem etiologia orgânica identificável. O facto de não haver marcadores bioquímicos ou anomalias estruturais que possam ser usadas para fazer um diagnóstico objetivo, ou monitorizar a progressão destas patologias, constitui um problema na prática clínica, tornando imperativo que os critérios de diagnóstico clínico sejam exatos, claros e não ambíguos.⁽³⁾ Surgiram, então, nas últimas duas décadas, atualizações nos critérios de diagnóstico de DGIF - em 2006 e em 2016 pelos Critérios Roma III e Roma IV, respetivamente.⁽⁴⁾

Nos critérios Roma IV ⁽⁵⁾ houve uma atenção à aplicabilidade dos critérios, definindo-se critérios para avaliação clínica e critérios para serem usados em investigação clínica, que incluíam:

Critérios de avaliação clínica:

1. lactente com <5 meses (desde o início dos sintomas até à resolução dos mesmos)
2. períodos de choro, agitação* e irritabilidade recorrentes, que ocorrem sem causa evidente, e não podem ser prevenidos ou resolvidos pelos cuidados dos progenitores
3. ausência de má evolução ponderal, febre ou doença

(*agitação – *fussing* – vocalizações intermitentes descritas como “comportamento que não é exatamente choro, mas também não é “acordado e satisfeito”. Usualmente, há uma flutuação entre choro e agitação tornando os 2 sintomas difíceis de distinguir clinicamente)

Relativamente aos critérios de investigação, devem conter os 3 critérios descritos anteriormente, com a adição dos dois seguintes:

1. cuidadores descrevem que o lactente chorou ou demonstrou agitação por 3 ou mais horas por dia, durante 3 ou mais dias numa semana, por telefone ou entrevista presencial com um investigador ou clínico.

2. confirmação que o tempo de choro e agitação em 24 horas, nos grupos de doentes selecionados, é 3 ou mais horas, através de pelo menos um diário de comportamento de 24h.

Para este último ponto, e para ajudar os investigadores a estudarem com mais acuidade os lactentes, foram criados diários de comportamento diversos, como o *Ames Cry Score*, o *Parental Diary of Infant Cry and Fuss Behavior*, o *Crying Pattern Questionnaire*, entre outros, sendo que o mais genericamente aceite e utilizado é o Diário de Barr. (7) [fig1]

Estima-se que uma em cada 6 famílias com crianças (17%) consultem um profissional de saúde por sintomas relacionados com CL.⁽¹⁾

Um estudo populacional feito nos EUA sobre a prevalência de DGIF, usando os critérios de Roma III, revelou que mais de ¼ das crianças cumpriam critérios para pelo menos 1 diagnóstico de DGIF.⁽⁶⁾ Um outro estudo reforçou esta estatística, chegando a uma percentagem de 24,3% de DGIF às 2 semanas e 11,8% aos 6 meses, considerando apenas os diagnósticos de obstipação funcional, disquesia e CL. Neste mesmo estudo, cerca de 38% dos pais relataram a necessidade de recurso a serviços de saúde durante o 1º ano de vida (para além das consultas programadas), o que ocorreu com mais frequência nos doentes com um dos DGIF estudados.⁽⁷⁾

3 DIAGNÓSTICO

A combinação da história clínica e exame físico é a pedra-angular da marcha diagnóstica da cólica do lactente. Para além dos antecedentes pré- e perinatais, deve ser abordado o sono, a nutrição, padrões urinários e defecatórios, e ainda questões psicossociais, principalmente no que concerne a relação com os cuidadores. No exame físico deve ser dada particular atenção à perda/ganho ponderal, aos sinais vitais e à hidratação.

Na exploração diagnóstica, há alguns sinais de alarme para causas orgânicas que deverão ser tidos em conta, nomeadamente:^(8, 9)

- ❖ Choro gritado
- ❖ Ausência de padrão regular de sono e vigília ao longo do dia
- ❖ Sintomas após os 4 meses de idade
- ❖ Presença frequente de regurgitação, vômitos, diarreia, perda de peso
- ❖ Má evolução ponderal
- ❖ Exame físico com alterações
- ❖ Febre/infeção
- ❖ Ingestão materna de drogas
- ❖ Ansiedade severa nos pais
- ❖ Depressão dos pais
- ❖ História familiar de enxaqueca
- ❖ História familiar de atopia

Na abordagem da CL, salienta-se que o simples facto de verem realizada uma boa história e exame objetivo poderá ser reconfortante para os pais destas crianças. É preciso ter em conta que a percepção parental do choro dos filhos poderá estar toldada pelas suas próprias vulnerabilidades, e aqui se realça a importância de auxiliares de diagnóstico como o Diário de Barr ([Figura 1](#)).^(8, 9)

4 ETIOLOGIA

A etiologia das cólicas do lactente é desconhecida mas, muito provavelmente, multifatorial. Até à data, já foram propostas etiologias do foro gastrointestinal, hormonal, do neurodesenvolvimento e psicossocial.⁽²⁾

4.1 Alergia Alimentar

A relação entre cólicas do lactente e alergia alimentar (AA) é controversa. Alguns investigadores propõem a possibilidade de uma relação causal entre ambas, equacionando considerar a alergia alimentar como um diagnóstico de exclusão no estudo das cólicas do lactente. Esta discussão surge pelo facto da dismotilidade e hiperexcitabilidade neuronal entérica serem referidos como importantes factores na patofisiologia da cólica do lactente, mas também serem encontrados em doentes com AA. A peristaltase gastrointestinal é controlada por uma rede neuronal complexa - o Sistema Nervoso Entérico (SNE) - e há evidência que sugere que o aumento da libertação de citocinas inflamatórias associada a uma reação alérgica afete este sistema, causando dismotilidade.⁽¹⁰⁾

A presença concomitante de uma história familiar de atopia, vômitos, alterações da frequência e características das fezes ou a presença de dermatite atópica podem sugerir uma AA num doente com cólicas do lactente. De qualquer forma, no estudo destes sintomas, é necessária uma avaliação da história clínica, exame físico e resposta a dietas de evicção. A utilização de testes por picada (*prick test*) e doseamento de IgE podem também ser úteis, ainda que não necessárias ao diagnóstico.⁽¹⁰⁾

Dentro das AA, destaca-se a Alergia às Proteínas do Leite de Vaca (APLV). A associação entre cólicas do lactente e APLV é equívoca. Um estudo demonstrou que as cólicas do lactente não estão associadas a intolerância/alergia às proteínas do leite de vaca, com base numa prevalência semelhante em lactentes com aleitamento materno exclusivo versus aleitamento com fórmula infantil.⁽²⁾ É importante ressaltar que num lactente com cólicas e sem evidência de AA, que está a ter um crescimento adequado com uma alimentação com fórmula *standard*, não há indicação para alterar a estratégia de alimentação.^(10, 11) Para doentes com cólicas do lactente e suspeita de AA há sugestões alimentares com base no tipo de aleitamento:⁽¹²⁾

- Aleitamento materno: cólicas do lactente isoladas não são uma indicação para cessar amamentação⁽¹¹⁾. Ainda assim, alguma bibliografia sugere uma dieta materna hipoalergénica, com evicção de alimentos como ovos, amendoins e nozes de árvores, trigo, soja, peixe, leite de vaca e alimentos que contenham proteínas do leite de vaca⁽¹⁰⁾ durante 2 a 4 semanas, com posterior reintrodução.⁽¹¹⁾ A evidência para esta abordagem não é muito forte, devendo ser feita com precaução, uma vez que o impacto de intervenções nutricionais muito restritas num ambiente já stressante pode ser substancial.⁽⁸⁾
- Fórmula infantil: pode ser considerado um teste terapêutico (de cerca de duas semanas) com uma fórmula com proteínas de leite de vaca extensamente hidrolisadas (FeH)^(8, 10, 11). Se o resultado for positivo deve-se planear a confirmação do diagnóstico por prova de provocação oral.⁽¹²⁾ A *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) não recomenda o uso de fórmulas de soja como única fonte nutricional em lactentes menores de 6 meses, nem o seu uso em prematuros, tendo em conta o teor de fitoestrogénios, mas também o elevado teor de alumínio.^(10, 11)

4.2 Disbiose e Microflora Gastrointestinal

Uma das grandes teorias em estudo, relativamente à etiologia das cólicas do lactente, está ligada a alterações na microflora GI dos lactentes.

O termo “disbiose” refere-se a uma diferença na composição da comunidade bacteriana intestinal – “microbiota/microbioma”, quando comparamos um grupo de indivíduos doentes com um grupo de controlo saudável. Pensa-se que haja cerca de 100 triliões de microorganismos no trato gastrointestinal⁽¹³⁾ e que a sua composição possa ser alterada pela maturação pós-natal, fármacos, escolhas dietéticas, antibióticos, estilo de vida e até *stress* psicológico^(14, 15). Um desequilíbrio de colonização entre bactérias com propriedades anti-inflamatórias e pro-inflamatórias poderá estar na base da inflamação intestinal observada.⁽¹⁴⁾

4.2.1 Relação entre espécies microbacterianas

Estudos microbiológicos demonstraram quantidades mais elevadas de Gram-negativos e populações menos numerosas de *Lactobacilli* e *Bifidobacteria* (que são conhecidos por terem propriedades anti-inflamatórias) nas fezes de lactentes com cólica, quando comparados com indivíduos saudáveis.⁽¹³⁻¹⁷⁾ Análises moleculares mostraram que a microbiota daqueles com CL se diferencia mais lentamente do que a dos não afetados, e que haveria uma correlação positiva com a presença de géneros específicos de Gamaproteobacteria (como *Escherichia*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Vibrio*, *Yersinia* e *Pseudomonas* – tipicamente caracterizados como pró-inflamatórios) e negativa com bactérias pertencentes ao *filum* Bacteroidetes e Firmicutes (nos quais *Lactobacillus spp.* se insere).^(13, 15)

Alguns estudos têm avaliado a microbiota do mecónio, bem como a sua evolução ao longo do tempo. Em análises da microbiota do mecónio foi observada uma menor frequência relativa de Firmicutes em recém-nascidos que viriam a desenvolver cólica^(13, 16), tendo sido também reportada uma menor quantidade de *Lactobacilli* nas fezes de recém-nascidos com 1 e 2 semanas.^(13, 17)

Ainda que o tipo de alimentação e outros fatores como o tipo de parto (vaginal *versus* cesariana) possam ter um papel importante na definição do microbioma do recém-nascido/lactente, a literatura não mostra diferenças significativas na prevalência de CL.⁽¹⁸⁾

4.2.2 Diversidade do microbioma

Para além dos microrganismos *per se* e a sua quantidade relativa, também a diversidade da microbiota mostra algumas diferenças em CL *versus* controlos saudáveis. A diversidade é definida pela “riqueza” correspondente ao número de espécies existentes numa amostra, e pela “uniformidade” (do inglês *evenness*) que traduz a proporção relativa das espécies – a uniformidade é máxima se todas as espécies existirem na mesma quantidade. De Weerth *et al.* observaram que a diversidade da microbiota de lactentes saudáveis aumentava com o tempo nos primeiros 100 dias de vida, enquanto nos indivíduos com CL se mantinha relativamente reduzida. Esta diferença deveu-se sobretudo à uniformidade nas amostras CL, uma vez que a riqueza não foi significativamente diferente entre os dois grupos.⁽¹⁷⁾ Já o estudo de Rhoads *et al.* observou uma diferença também na riqueza.⁽¹⁴⁾

4.2.3 Influência da microbiota pela produção de metabolitos

A informação taxonómica destas comunidades, por si só, não é suficiente para entender o seu funcionamento. Assim, têm sido feitos estudos da funcionalidade destes ecossistemas com recurso à análise dos seus metabolitos. Os primeiros colonizadores do sistema GI (i.e. *Lactobacillus*, *bifidobacterium*, *bacteroides*, *streptococcus*, *staphylococcus* e *enterococcus*) são produtores de lactato. Este lactato é, por sua vez, utilizado por outras bactérias entéricas que o usam para a produção H₂ (que pode levar a distensão abdominal e desconforto). Estes tipos de bactérias apresentaram concentrações maiores nas fezes dos lactentes com CL. Sugere-se, então, uma relação entre uma maior prevalência de bactérias consumidoras de lactato e produtoras de H₂ e o desenvolvimento de cólica, o que vem de encontro a estudos mais antigos que demonstraram um aumento da concentração de H₂ exalado em doentes com CL.^(13, 19) Savino *et al.* também estudaram o pH e as concentrações de amónia de amostras de fezes. Ainda que o pH não tenha revelado diferenças significativas entre os dois grupos, a concentração de amónia revelou-se bastante superior no grupo com CL.⁽²⁰⁾

4.2.4 Microbioma e sistema entero-hepático

Camilleri *et al.* propõem também uma possível relação das CL com uma imaturidade do sistema entero-hepático. Este sistema sofre muitas alterações nas primeiras semanas/meses de vida, nomeadamente na produção hepática de ácidos biliares e consequente metabolismo e absorção de gorduras. Por um lado, estas diferenças de concentração de ácidos biliares pode ter influência na composição do microbioma intestinal e, por outro, a microbiota pode alterar o metabolismo dos sais biliares e modular a atividade dos recetores envolvidos na sua reabsorção.⁽¹⁸⁾ Alterações da motilidade associadas a diferenças de condução pelo Sistema Nervoso Entérico (SNE) já foram também alvo de estudo, ainda que de forma reduzida e sem resultados muito concretos. Contudo, a análise de sinais por Eletrogastrografia (EGG) foi sensível o suficiente para detetar padrões de onda lenta anormais naqueles com CL.^(18, 21)

4.2.5 Microbioma e sistema imune

A associação entre CL e uma possível alteração da microbiota intestinal como etiologia tem-se tornado mais fundamentada pelos resultados, maioritariamente positivos, obtidos em ensaios clínicos com probióticos, nomeadamente de *Lactobacillus reuteri* DSM17938, que irei explorar posteriormente. A resposta descrita e as alterações relatadas após este tratamento podem indiciar o envolvimento do microbioma no desenvolvimento de CL. Um exemplo desta linha de pensamento é evidente em dois estudos que pretendiam avaliar a associação entre o microbioma e o sistema imune em lactentes tratados com este probiótico.

Apesar de ainda não ser claro como a microbiota influencia o sistema imune e o desenvolvimento de doenças imunomediadas, alguns estudos em modelos murinos sugerem que possa haver uma ativação das células dendríticas por fatores produzidos pela microbiota do cólon. Isto induz alterações na ativação linfocítica, nomeadamente um desequilíbrio entre a indução de linfócitos T helper 17 (Th) [envolvidos em processos inflamatórios] e linfócitos T reguladores (Treg) [papel na auto-tolerância imunológica, prevenção de reações alérgicas e inflamatórias] do cólon. Através de medições de marcadores destes linfócitos em lactentes com CL tratados com *L. reuteri* DSM17938 e

com resposta positiva, dois estudos verificaram um incremento de marcadores Treg e uma diminuição do rácio Th17/Treg. ^(22, 23)

4.3 Inflamação

A calprotectina fecal tem sido frequentemente usada para avaliar a inflamação intestinal nos lactentes. Um estudo de Rhoads *et al.* comparou uma população de lactentes com e sem cólicas do lactente e obteve valores mais altos de calprotectina na população afetada, mesmo depois da correção feita para o tipo de leite (materno vs fórmula), uma vez que também se verificam valores mais altos deste marcador nos lactentes sob aleitamento materno, podendo ser um fator confundidor. ⁽¹⁴⁾ Apesar de estudos mais antigos não reportarem esta diferença, os resultados de Savino *et al.* apoiaram este valor superior de calprotectina naqueles com cólicas do lactente ⁽²²⁾.

4.4 Antibioterapia

A terapêutica com antibióticos pode levar a alterações no microbioma intestinal, tendo já sido associada a uma maior prevalência de doenças como atopia, doença inflamatória intestinal e outras patologias imunomediadas ⁽²⁴⁻²⁶⁾. Assim, tendo em conta que se toma a disbiose como uma das mais prováveis causas de CL, tem-se estudado a relação entre a exposição a estes fármacos no período pré- e neonatal e o desenvolvimento de CL. Oosterloo *et al.*, num estudo observacional de 608 crianças, verificou que aquelas submetidas a tratamento antibiótico na primeira semana de vida apresentavam maior prevalência de cólica. ^(24, 26) Salvatore *et al.* reportou também um aumento da incidência de CL em lactentes que tinham recebido tratamento neonatal com antibióticos. ⁽²⁵⁾

A antibioterapia materna durante a gravidez e intra-parto foi igualmente relacionada a uma maior prevalência de CL, equacionando-se uma disrupção da colonização inicial da microflora materna, ainda que não tivesse sido possível analisar as fezes dos lactentes no estudo em questão. ⁽²⁷⁾ Por outro lado, actualmente não existem dados na literatura relativamente ao tipo de antibióticos usados e aos seus efeitos, exprimindo uma necessidade de mais estudos com esse foco. ^(24, 25)

4.5 Enxaqueca

Têm surgido vários artigos que apontam para uma relação entre CL e o desenvolvimento de enxaqueca. ⁽²⁸⁻³²⁾ A serotonina tem sido proposta como fator comum. A serotonina aumenta os movimentos intestinais e pode causar contrações dolorosas do músculo liso. Um estudo antigo encontrou até níveis elevados de 5-OH IAA urinário, um metabolito da serotonina, em lactentes com cólica. ⁽²⁾ Já na enxaqueca, há dados que sugerem que os níveis deste transmissor se encontram reduzidos nos períodos interictais e aumentados nas fases ictais. Esta diminuição nas fases interictais pode levar a um aumento da sensibilidade dos nociceptores trigeminais responsáveis pela dor da enxaqueca. ⁽³²⁾

Romanello *et al* defende também que moléculas envolvidas na modulação da atividade sensorial como *calcitonin-gene-related-peptide* (CGRP) possam estar envolvidas em ambos os processos, induzindo inflamação neurogénica nos nervos sensitivos GI. ⁽²⁸⁾

4.6 Serotonina, Melatonina e Ciclo Circadiano

A melatonina é uma hormona sintetizada a partir de serotonina e é secretada pela glândula pineal. A melatonina tem o efeito contrário à serotonina no músculo liso GI. O ciclo circadiano da melatonina desenvolve-se por volta do 3º mês de idade, não podendo antagonizar os efeitos da serotonina nos primeiros 3 meses de vida, coincidindo com o período em que se desenvolvem os sintomas de cólica. Tolga *et al.* estudou uma possível relação entre CL e alterações no ciclo circadiano da melatonina, tendo chegado à conclusão que o ritmo circadiano desta hormona se desenvolvia mais cedo no grupo de controlo saudável do que no grupo com CL. Estudaram também outra hormona e a sua associação com CL – o cortisol. Contudo, não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos, apenas uma curva de libertação de cortisol menos acentuada nos lactentes com cólica, o que poderá traduzir uma menor definição do ritmo circadiano desta hormona.⁽³³⁾

4.7 Parto pré-termo, Pequeno para Idade Gestacional e Restrição de Crescimento Intra-Uterino

Milidou *et al* observou que recém nascidos pré-termo, Pequenos para a Idade Gestacional e/ou com Restrição de Crescimento Intra-Uterino (RCIU) estavam associados a uma maior prevalência de CL e, inclusive, que o risco aumentava quanto menor a idade gestacional na altura do parto.⁽³⁴⁾ Os resultados de Salvatore *et al.* apoiam estes achados relativamente à prematuridade.⁽²⁵⁾ Contudo, os autores afirmam também que as causas para um nascimento pré-termo e para RCIU são multifatoriais. Para além disso, os recém-nascidos nestas condições são expostos a uma diversidade de fatores ambientais durante o período pré, peri e pós-natal que podem constituir confundidores, não sendo possível estabelecer uma relação causal entre estes fatores e CL, classificando-os apenas como fatores de risco.⁽³⁴⁾

4.8 Ativação cerebral e sensibilidade a estímulos

Algumas hipóteses sugerem que o choro excessivo é simplesmente um extremo no espectro do desenvolvimento comportamental, e que pode estar relacionado com diferenças no funcionamento do SNC.⁽³⁵⁾ As experiências sensoriais e a reação a estímulos são elementos essenciais na regulação do comportamento. Assim, foi desenvolvido um estudo em recém nascidos de termo, saudáveis, onde se avaliava a reatividade cerebral a diferentes estímulos olfativos através de Ressonância Magnética Funcional (RMNf), durante a primeira semana de vida. Os resultados destacaram que os neonatos que viriam a desenvolver CL eram mais sensíveis a estímulos olfativos, mostrando uma hiperativação de áreas envolvidas no processamento de dor, atribuição de valor emocional e auto-regulação.^(35, 36) Estes resultados podem indicar que a cólica é apenas uma resposta excessiva a um estímulo que seria bem tolerado num lactente normal.

4.9 Hemorragia subdural associada ao parto

Lynøe *et al* propuseram que hemorragias subdurais associadas ao parto vaginal, principalmente partos distócitos com recurso a ventosa e fórceps, poderiam induzir “irritação” meníngea, levando ao desenvolvimento de sintomas de CL. Os autores afirmam que a existência desta fina camada de hemorragia subdural após um parto é conhecida, mas que é controverso o tempo da

sua permanência e a possibilidade de causar sintomas. Esta teoria desafia a ideia de que os recém-nascidos/lactentes se encontram saudáveis, e que não pode ser encontrada uma razão para o seu choro excessivo.⁽³⁷⁾

4.10 Tabagismo materno

O consumo materno de tabaco é reconhecido como um factor de risco para a mãe e para o feto, tendo em conta os efeitos deletérios da exposição à nicotina e monóxido de carbono. Pensa-se que o consumo de tabaco durante a gravidez induza uma desregulação do trato GI do feto/recém-nascido devido à transferência dos metabolitos de tabaco pela placenta e níveis aumentados de motilina intestinal. Um estudo feito por Olives *et al.* descreveu uma prevalência entre 25,6% e 45,7% de CL em lactentes expostos ao tabaco, dependendo da definição de CL utilizada.⁽³⁸⁾ Estes dados estão de acordo com o que outros estudos epidemiológicos reportam.

(9, 38, 39)

4.11 Ansiedade/Depressão materna e contacto pele-com-pele

Johanna Petzoldt analisou a ligação entre a depressão e a ansiedade maternas e o desenvolvimento de CL. Encontrou uma relação forte entre depressão materna concomitante e subsequente ao aparecimento de CL, mas não com depressão materna precedente. Em contraste, ansiedade materna precedente e concomitante demonstraram uma relação consistente com CL, mas o mesmo não se verificou com ansiedade materna posterior ao desenvolvimento de CL. Estes dados sugerem que a depressão materna será mais provavelmente uma consequência de CL, enquanto a ansiedade poderá mesmo constituir um potencial fator de risco para o desenvolvimento desta condição.⁽⁴⁰⁾

Num estudo que analisou as patologias psiquiátricas antes e durante a gravidez com o desenvolvimento de patologias na infância, verificou-se uma relação entre perturbação depressiva, ansiosa e mista (depressão + ansiedade) com CL.⁽⁴¹⁾

Há alguma evidência que sugere que indivíduos com síndromes depressivos têm uma maior propensão para alterações no microbioma intestinal.⁽⁴²⁾ Sendo a microflora materna a principal origem da colonização intestinal do recém-nascido imediatamente após o parto, uma síndrome depressiva associada a uma possível disbiose materna poderá levar a alterações do microbioma do recém-nascido. Isto está de acordo com a teoria de que um desequilíbrio na microbiota intestinal está na base do desenvolvimento de CL.⁽⁴¹⁾

Ainda sobre fatores peri-natais e a sua influência no desenvolvimento de CL, foi feita uma análise do contacto pele-com-pele mãe/filho após o parto e a sua relação com o desenvolvimento de DGIF. A ausência desse contacto levava a uma maior prevalência de DGIF, principalmente de CL. Ainda assim, os autores reconhecem o número reduzido de indivíduos estudados, considerando que esta avaliação deve ser considerada como um ponto de partida para a recolha de mais dados neste âmbito.⁽⁴³⁾

4.12 Idade Materna avançada

A idade materna avançada gerou resultados diferentes relativamente ao desenvolvimento de CL, havendo estudos que apontam para uma forte relação e outros que não confirmaram a mesma.⁽²⁾ Ainda assim este fator deve ser tido em conta, uma vez que aumenta a probabilidade de outras condições que se mostraram associadas a CL, como parto pré-termo, por exemplo.

5 COMORBILIDADES

A CL pode fazer-se acompanhar de algumas comorbilidades relevantes tanto para a vida da criança como para a da família.

5.1 Infecções e alergias

Um estudo que pretendia verificar se a população com CL estava mais predisposta a comorbilidades futuras, nomeadamente infeções, reportou um aumento significativo da prevalência de gastroenterite, otite, conjuntivite e infeções do trato respiratório superior e inferior no grupo com história de cólica, quando comparado com o grupo sem esta história.⁽⁴⁴⁾ Existem muitas variáveis envolvidas nestas associações, pelo que é difícil estabelecer uma relação causal forte. Ainda assim, e embora tenham usado uma definição de CL não muito precisa, tendo-se baseado mais em sintomas associados a dor abdominal, existem outros estudos que apoiam estes resultados.⁽⁴⁵⁾ Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos para infeções do trato urinário.⁽⁴⁴⁾ Estudos anteriores encontraram uma relação com eczema e sensibilização alérgica a alimentos, mas esta associação não tem sido apoiada por estudos mais recentes.^(8, 44, 46)

5.2 Doenças Gastrointestinais Funcionais futuras

Um estudo retrospectivo reportou que a presença de uma DGIF na infância aumentava a probabilidade de desenvolver outras doenças funcionais gastrointestinais mais tarde na vida. CL mostrou ser uma das patologias deste grupo que mais apresentava esta relação.^(46, 47)

5.3 Sensibilidade à dor

O sistema nocicetivo e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal estão envolvidos na produção e na perceção de dor. Quando um indivíduo é submetido a experiências de dor persistente no início da vida, podem ser induzidas alterações na função destes sistemas, que se podem prolongar, tendo efeitos a longo-prazo no processamento da dor. Joergensen *et al.* usaram a CL como exemplo de dor recorrente em início de vida para estudar o efeito na perceção de dor anos mais tarde, sob a forma de dor referida ao dorso (região cervical, torácica e lombar) em pré-adolescentes. Apesar de admitirem muitos fatores envolvidos, observaram que crianças que experienciavam dor (sob a forma de CL) no início de vida tinham uma maior probabilidade de se queixarem de dores em idades mais avançadas.⁽⁴⁸⁾

5.4 Coordenação Motora e Problemas Comportamentais

Alguns estudos afirmam poder haver uma maior propensão para problemas de comportamento em idades mais avançadas (pré-escolar a adolescência) em crianças que sofreram de CL, admitindo sempre muitas reservas relativamente a estes dados.^(9, 46, 49-52) Em 2022, Zeevenhooven *et al.*, num estudo prospetivo de seguimento de lactentes com CL até à idade pré-escolar, reportaram que estas crianças tinham mais problemas de resposta emocional e de internalização (ansiedade/depressão/afastamento) comparados com crianças sem história de CL.⁽⁵³⁾ Bell *et al.* analisou também este problema, num estudo longitudinal que não revelou diferenças significativas entre os dois grupos relativamente a problemas comportamentais.⁽⁵²⁾ Literatura mais recente também não encontrou diferenças significativas em crianças com história de CL no que toca ao desenvolvimento de coordenação motora e perceção espacial.⁽⁵¹⁾

5.5 Enxaqueca

Como foi descrito anteriormente, vários artigos mencionam uma relação entre enxaqueca e CL.^(28-31, 54-56) Romanello *et al.* descreveram uma maior probabilidade de crianças com CL desenvolverem enxaqueca, comparando com crianças sem história de CL (72.6% vs 26.5%), tanto enxaqueca com aura como enxaqueca sem aura.^(28, 29) Gelfand *et al.* e Sillanpa *et al.* apoiaram esta relação, contudo, apenas para enxaqueca sem aura.^(30, 55)

5.6 Família e *Shaken-baby*

Vários estudos apontaram para um aumento de problemas psicológicos no pós-parto em mães de lactentes que apresentam CL.^(40, 41, 57, 58) Este fator, associado a outros como problemas do sono, podem afetar a relação mãe-filho que se estabelece no início da vida.^(58, 59) Apesar da maioria das referências serem relativas à figura materna, também os pais destas crianças demonstraram níveis aumentados de stress, ansiedade e depressão. Estas alterações são mais prevalentes na sua relação com a ansiedade da companheira.⁽⁵⁸⁾

CL apresenta-se como um desafio até para o próprio casamento/relacionamento parental, levando a uma antecipação do tempo até ao divórcio, ainda que o aumento da taxa de divórcio *per se* não seja claro.⁽⁶⁰⁾

Um dos problemas mais graves associado às cólicas do lactente, identificado em quase toda a literatura, é o fenómeno do *shaken-baby* - um subgrupo de *Abusive Head Trauma* (AHT).^(1, 2, 8, 9) Assume-se que o choro excessivo leve alguns cuidadores a abanar o bebé violentamente, numa tentativa desesperada de parar o episódio. Este movimento agressivo causa hemorragias subdurais, retinianas e encefalopatia, que caracterizam este fenómeno, e podem mesmo levar à morte do lactente.⁽³⁷⁾

6 TRATAMENTO

A gestão das cólicas do lactente é, habitualmente, mais guiada pela experiência do que pela evidência. Quando a CL não é acompanhada de sinais de alarme, a primeira estratégia a instituir é um tratamento com base na empatia, apoio e encorajamento dos cuidadores. Esta gestão deverá ser individualizada, visto que cada família lidará com esta condição de forma diferente. Adicionalmente, têm sido sugeridos vários tratamentos para as CL que foram alvo de ensaios clínicos, ainda que muitos destes estudos apresentem falhas metodológicas, o que torna difícil retirar recomendações sólidas.⁽⁹⁾

A [tabela 1](#) resume as terapêuticas abordadas, bem como o seu grau de evidência e recomendação na bibliografia analisada.

6.1 Probióticos, Pré-bióticos, Pós-bióticos e Simbióticos

Tendo em conta a preponderância que se tem dado ao microbioma intestinal no desenvolvimento da CL, um dos grandes focos na procura de um tratamento têm sido os probióticos e outros tratamentos da mesma ordem.⁽¹⁸⁾

A Organização Mundial de Saúde e a Organização de Alimentação e Agricultura das Nações Unidas definem **probióticos** como “microorganismos vivos que, quando administrados nas quantidades certas, conferem benefícios de saúde ao indivíduo”. A administração de

probióticos mantêm a homeostasia intestinal através da modulação da permeabilidade e peristalse, influenciando o eixo intestino-cérebro e inibindo a hipersensibilidade.⁽⁶¹⁾

Pré-bióticos são substratos que são seletivamente usados por microorganismos do indivíduo e conferem benefícios para a saúde. Uma mistura seletiva de pré-bióticos com probióticos constitui um **simbiótico**. Já os **pós-bióticos** correspondem a substâncias resultantes da ação metabólica (fermentação) de probióticos.⁽⁶²⁾

Lactobacillus reuteri é, de longe, a espécie probiótica que tem sido mais estudada para a CL, nomeadamente a sua estirpe DSM 17938 .

Francesco Savino e o seu grupo em Itália foram os primeiros a testar o uso deste probiótico para o tratamento de CL em lactentes com aleitamento materno exclusivo, tendo obtido resultados que apoiavam a sua eficácia em vários estudos.^(2, 22, 23, 63) Estudos subsequentes realizados na Polónia⁽⁶⁴⁾, Canadá⁽⁶⁵⁾ e China⁽⁶⁶⁾ apoiaram estas observações. Todos estes estudos, excetuando o último, usaram o Diário de Barr para avaliar a resposta ao tratamento.⁽²⁾

Várias metanálises avaliaram os efeitos do tratamento durante 3-4 semanas e definiram resposta ao tratamento como uma redução do tempo de choro e irritabilidade diários >50%^(2, 67-70), tendo sido registado tempo até eficácia máxima à 2ª e 3ª semana, em alguns destes estudos.^(2, 67, 68) Uma dessas metanálises comparou vários métodos de tratamento para CL e concluiu que apenas *L. reuteri* DSM 17938 e funcho melhoravam os sintomas de CL.⁽⁶⁷⁾

L. reuteri DSM 17938 (posologia: 5 gotas/dia; 1 x 10⁸ UFC/gota) mostrou também eficácia na **prevenção** do desenvolvimento de CL e diminuição do recurso aos cuidados médicos em dois estudos.^(71, 72) Num deles, foi feita uma avaliação financeira dos custos associados ao tratamento desta condição, verificando-se uma redução dos mesmos com o tratamento profilático de *L. reuteri* DSM 17938 nos primeiros 3 meses de vida, ao nível familiar e comunitário.⁽⁷¹⁾

Na revisão bibliográfica efectuada, apenas 3 estudos (Sung *et al.*⁽⁷³⁾, Nation *et al.*⁽⁷⁴⁾ e Fatheree *et al.*⁽⁷⁵⁾) não encontraram esta tendência na melhoria dos sintomas com *L. reuteri*.⁽²⁾ Salienta-se que envolveram lactentes sob aleitamento materno exclusivo, misto e com fórmula para lactentes, ao contrário dos restantes.⁽⁷³⁾ Há evidência, em modelos murinos, que a estimulação por *L. reuteri* das células Treg é aumentada pelo leite materno.⁽⁷⁶⁾ Por outro lado, é possível que a microbiota dos lactentes seja diferente consoante a nacionalidade, e que os resultados de uma população num estudo de probióticos não sejam transponíveis para outros contextos geográficos. Isto pode também explicar as diferenças encontradas nestes estudos, que foram realizado na Austrália.⁽⁷⁷⁾

6.1.1 Outros probióticos

Alguns ensaios clínicos observaram resultados favoráveis com *Lactobacillus rhamnosus* GG associado a uma dieta sem proteínas de leite de vaca.⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾ Há evidência contraditória relativamente à sua eficácia na prevenção das cólicas.^(81, 82)

Os probióticos do género *Bifidobacterium*, como *B. breve* B632 e *B. lactis*, também têm sido alvo de investigação, com alguns resultados positivos. Contudo, constam apenas em estudos pequenos, não sendo possível tirar ilações da sua eficácia.^(15, 83, 84)

6.1.2 Suplementação materna

Uma metanálise concluiu que a suplementação materna com uma formulação de probióticos com múltiplas estirpes durante a amamentação pode modular a composição microbiana do leite materno, com aumento da presença de bactérias benéficas como *Bifidobacteria* e *Lactobacilli*⁽⁸⁵⁾ e supressão de espécies patogénicas.⁽⁸⁶⁾ Este efeito teve

consequências positivas também na microbiota do recém-nascido, bem como nos sintomas de CL.^(86, 87)

Algo que favorece ainda mais o uso destes compostos é o facto de serem seguros, não se registando efeitos adversos significativos.^(2, 86, 88, 89)

Algumas entidades científicas, como a *World Gastroenterology Organisation*⁽⁶¹⁾, recomendam já o uso de probióticos, nomeadamente de *L. reuteri* DSM 17938, para o tratamento e prevenção da CL. Contudo, há ainda muitos autores que não partilham desta recomendação, afirmando serem necessários mais estudos e replicação de resultados, particularmente em lactentes com alimentação mista ou com fórmula para lactentes em exclusivo.^(1, 8, 11, 18, 61, 77)

6.2 Modificações Dietéticas e Fórmulas

Para além das recomendações referidas em “Alergias Alimentares”, existem outras sugestões a nível alimentar que têm sido estudadas. Alguma bibliografia refere a **suplementação com lactase** como eficaz, mas os resultados não são uniformes, e os estudos são de pouca qualidade, com muitos viéses e amostras pequenas e, portanto, não há, para já, evidência forte para recomendar o seu uso.^(11, 90)

Vandenplas, *et al.* testou a **combinação de fórmula fermentada** (pós-biótico – por *B. breve* C50 and *S. thermophilus* 065) **com oligossacarídeos** (galacto-oligosacarídeos de cadeia curta e fructo-oligosacarídeos de cadeia longa → scGOS/lcFOS → pré-biótico) e verificou que havia uma diminuição da incidência de CL em comparação com qualquer uma das estratégias isoladas.^(62, 90, 91) Um outro estudo que analisou a mesma substância, por sua vez, não demonstrou vantagem no seu uso.⁽⁹²⁾

As formulações com **galacto-oligosacarídeos e polidextrose** (pré-biótico) administradas profilaticamente durante dois meses após o parto também mostraram um efeito na prevenção do choro excessivo.^(62, 82)

Perante a possibilidade do excesso de gás estar envolvido na etiopatogenia da CL, foi proposto que uma redução do consumo materno de alimentos potenciadores de produção de gás intestinal (leguminosas, cebola, alho, vegetais crucíferos e pão e cereais que contêm trigo e centeio) pudesse aliviar os sintomas de CL. O denominador comum entre estes alimentos é a sua elevada concentração de FODMAP (*Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols*). Um ensaio clínico na Austrália testou esta hipótese. Apesar do número reduzido de participantes (n=14), observou uma maior redução do tempo de choro-irritabilidade nos filhos de mães com uma **dieta pobre em FODMAPs**, comparando com mães a fazer uma dieta típica.^(93, 94)

6.3 Medicina Alternativa

6.3.1 Acunpuntura

Acunpuntura é um método de estimulação sistémica de neurotransmissores e hormonas pelo SNC, podendo inibir dor somática e visceral, e ter um efeito no sistema autonómico. Pode afetar também a motilidade e secreção ácida gástrica e estimular a atividade intestinal.⁽²⁾

A acunpuntura tem diferentes pontos para um efeito otimizado: na CL o mais comumente usado seria LI4 (primeiro músculo interósseo dorsal).^(2, 77) Duas metanálises avaliaram vários estudos controlo randomizados. Não foi identificada diferença significativa em termos de tempo de choro comparando com os grupos controlo, para

além de serem identificados muitos problemas na ocultação nestes estudos. Desta forma, esta estratégia não está recomendada.^(77, 95, 96)

6.3.2 Terapia Manual

Ellwood *et. al.*, numa metanálise de vários artigos que comparavam terapêuticas para CL, 8 dos quais sobre Terapias Manuais, definiu esta estratégia como qualquer terapêutica baseada em toque administrada por um terapeuta registado como quiroprata, osteopata, fisiatra ou fisioterapeuta. Concluiu que estas técnicas mostravam alguns resultados favoráveis, mas que os estudos não eram de grande qualidade.^(1, 97-101) A massagem abdominal mostrou alguma eficácia na melhoria dos sintomas de CL, ainda que reduzida quando comparada com outras estratégias.⁽¹⁰²⁾

6.3.3 Produtos “naturais”

Há várias ervas que têm vindo a ser usadas para o tratamento complementar da CL, como funcho (*Foeniculum vulgare*), camomila (*Matricaria recutita*), hortelã-pimenta (*Mentha × piperita*) e melissa/erva-cidreira (*Melissa officinalis*), algumas das quais mostraram alguma eficácia em relação ao placebo.^(2, 11, 103, 104) Uma associação entre *Matricaria chamomilla*, *Melissa officinalis* e *L. acidophilus* (HA122) tinalizado (pós-biótico) mostrou uma eficácia semelhante a *L. reuteri* DSM 17938 num ensaio clínico.⁽¹⁰⁵⁾ Uma metanálise apoiou a eficácia do funcho⁽⁶⁷⁾, mas na restante literatura a eficácia e segurança destas estratégias não foi comprovada, não havendo recomendações para o seu uso como primeira linha.^(2, 11, 106)

6.4 Fármacos

6.4.1 Simeticone

O simeticone é um fármaco usado para a distensão e desconforto abdominal em adultos; tem sido usado com frequência para o tratamento de CL. Contudo, não há evidência da sua eficácia, e a maioria dos autores não recomenda o seu uso.^(1, 2, 77, 106)

6.4.2 Inibidores da Bomba de Protões

Alguns lactentes são tratados com inibidores da bomba de protões quando se apresentam com sintomas de CL. Contudo, estes fármacos não se mostraram eficazes na redução de sintomas de CL, o que indica que o refluxo gastroesofágico não é relevante nesta condição.^(1, 11) Para além disso, as doses prescritas são muitas vezes altas, o que tem levantado algumas preocupações relativamente à sobredosagem nestes doentes.^(1, 2)

6.5 Tratamento segundo associação a Enxaqueca

Olhando para CL na sua associação a enxaqueca, e possível etiologia comum, surgem algumas medidas que poderão ser úteis.

Estímulos muito fortes podem exacerbar a sintomatologia da enxaqueca. Assim, numa estratégia análoga, a diminuição de estímulos poderá ajudar no episódio de CL; por exemplo, diminuir exposição a luzes fortes e sons altos, assim como evitar cheiros intensos (cozinha, perfumes etc.).⁽³¹⁾

Nesta perspectiva, fármacos usados para o tratamento da enxaqueca poderão ser alvo de estudo para o tratamento de CL. Triptanos, por exemplo, pelo seu envolvimento no sistema serotoninérgico (que por sua vez parece estar envolvido em CL) poderão constituir uma opção de estudo.⁽³¹⁾

6.6 Aconselhamento Parental e Estratégias Comportamentais

Apesar de algumas estratégias, como a utilização de probióticos, mostrarem resultados promissores, os clínicos devem sempre considerar o aconselhamento e encorajamento dos pais como a pedra angular da gestão de doentes com CL.^(1, 11, 90) A modificação de estratégias comportamentais deve ser considerada primeira linha na abordagem da CL, porque não existe nenhum efeito secundário nem custos associados. Este aconselhamento deve incluir uma educação sobre os padrões normais de choro de recém-nascidos e lactentes, incentivo e apoio para fortalecer a confiança como “cuidadores”, fomentar a manutenção da amamentação e estratégias para acalmar o bebé. Uma destas técnicas é a “5S Technique” proposta pelo Dr. Harvey Karp – *Swaddling* (envolver o bebé firmemente num tecido macio, como uma manta, cobertor ou faixa, com os braços e pernas dobrados próximo ao corpo); *Side/stomach* (colocar o bebé em decúbito lateral ou ventral [enquanto ele está acordado e supervisionado]); *Swinging* (balançar suavemente); *Shh-sound* (emitir sons suaves); *Suckling* (sucção tanto pela amamentação como pelo uso da chupeta).⁽⁹⁰⁾

Outras técnicas para acalmar o bebé incluem o uso de *white noise*⁽¹⁰⁷⁾, minimizar o toque e manuseamento (para bebés que possam ser mais sensíveis a estímulos), cantar canções de embalar⁽¹⁰⁸⁾ e simular uma viagem de carro.⁽⁹⁰⁾

Um conceito recente desenvolvido por Barr para ajudar os pais a entender as implicações das CL e os riscos associados (*shaken-baby* p.ex) é “*The Period of PURPLE Crying*” - *Peak of crying, Unexpected, Resists soothing, Pain like faces, Long lasting, Evening*. Foi sugerido que explicar os padrões de choro aos pais iria diminuir as idas ao hospital por choro excessivo, e entender esta fase do período de crescimento da criança iria reduzir a ansiedade materna e a violência contra o bebé. Auxiliado por um livrete de 10 páginas e um DVD de 10 minutos, fornecidos após o parto, Barr *et al.* observaram uma redução de 30% nas visitas aos serviços de urgência por choro excessivo.⁽¹⁰⁹⁾ Na Austrália, uma clínica tentou uma estratégia semelhante, oferecendo panfletos e vídeos, com a adição de sessões de grupo para os pais. Não se registou melhoria no tempo de choro, mas as mães no grupo de intervenção mostraram menos casos de depressão.⁽⁷⁷⁾

A [figura 2](#) resume esquematicamente as recomendações que foram mencionadas ao longo desta revisão.

7 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO

Um dos grandes problemas no estudo da CL é a heterogeneidade dos estudos, quer em termos de definições, como de objetivos e resultados avaliados, definidos como Parâmetros de

Avaliação. Uma revisão sistemática de 39 ensaios clínicos controlados randomizados avaliou precisamente isto.⁽³⁹⁾ Esta revisão foi elaborada em 2014, pelo que só contém artigos até 2013, sendo que apenas 1 deles foi avaliado na presente revisão narrativa.⁽⁶⁴⁾ Ainda assim, a diversidade de definições utilizadas para CL foi também notada.^(9, 53, 77) Foram observadas 20 definições diferentes na revisão sistemática, sendo que a maioria usou os critérios de Wessel, Roma III e variações destas⁽³⁹⁾ (o estudo foi realizado antes da definição dos critérios Roma IV). Entre os 39 estudos, também se verificaram 19 *outcome measures* diferentes, sendo os mais utilizados: duração do choro, comportamento, percepção parental do choro, stress parental e frequência de choro. Mesmo em relação aos instrumentos de avaliação, houve muita discrepância nos diários usados para o registo dos episódios, com apenas 31% a utilizarem métodos validados.⁽³⁹⁾

Dada a importância da família nos casos de CL, e a percepção dos pais do choro do bebé e do quanto os afeta, os autores não acharam que foi dada importância e uniformidade suficiente à sua avaliação como parte dos parâmetros de avaliação. Sugeriram o uso futuro da *Pediatric Quality of Life Family Impact Subscale*. Por outro lado, por vezes a idade dos lactentes em estudo foi demasiado alta, suscitando dúvidas acerca dos resultados se deverem à estratégia estudada ou à evolução natural da CL. Para além disso, menos de 1/3 dos estudos descreveram a existência ou não de efeitos adversos na terapêutica testada.⁽³⁹⁾

Em 2017, a mesma equipa que realizou a revisão sistemática, Steutel *et al.*, lançou um artigo com uma proposta de parâmetros a avaliar aquando da realização de um estudo de uma possível terapêutica para CL – Parâmetros Principais de Avaliação.^(110, 111) Utilizaram opiniões/sugestões tanto de pais como de profissionais de saúde para a criação do mesmo e apresentaram-no, na sua forma preliminar, a um painel de especialistas no encontro anual da ESPGHAN em 2015. O painel decidiu posteriormente, por unanimidade, os critérios que deviam estar incluídos nestes parâmetros, consistindo então em: duração do choro, stress familiar, tempo de sono do bebé, qualidade de vida da família, desconforto do bebé e admissões hospitalares/duração. Os autores fazem um apelo para que este conjunto seja dinâmico, isto é, que evolua à medida que se vai conhecendo mais sobre CL e que se implemente de forma a servir as comunidades e os prestadores de cuidados de saúde. Recomendam também que se usem apenas os critérios Roma IV para a definição de CL. Um conjunto de parâmetros de avaliação definido permite a comparação dos vários ensaios clínicos e permite aos profissionais de saúde evitar a desvalorização de parâmetros de avaliação importantes aquando do tratamento de um doente e/ou a criação de novos ensaios ou revisões.^(110, 111)

8 CONCLUSÃO

As cólicas do lactente constituem um desafio para a vida familiar. A revisão bibliográfica efectuada encontrou várias linhas de investigação etiológica e terapêutica, mas com poucas conclusões inequívocas. O facto de se tratar de uma condição, ao que tudo indica, benigna e, por definição, autolimitada, poderá reduzir a oportunidade de pesquisa e investigação séria sobre a mesma. Isto verifica-se pela heterogeneidade dos vários estudos apresentados, em definições, populações estudadas, parâmetros de avaliação, etc. A disbiose e, por conseguinte, o uso de probióticos e derivados tem ocupado grande parte da discussão mais recente. Para além disso, tendo em conta que os principais afectados pelas cólicas são, não os lactentes, mas os seus cuidadores, as estratégias terapêuticas deverão incluir a instrução sobre as características típicas da CL, nomeadamente evolução cronológica, e o apoio emocional e psicológico aos cuidadores.

9 REFERÊNCIAS

1. Ellwood J, Draper-Rodi J, Carnes D. Comparison of common interventions for the treatment of infantile colic: a systematic review of reviews and guidelines. *BMJ Open*. 2020;10(2):e035405.
2. Mai T, Fatheree NY, Gleason W, Liu Y, Rhoads JM. Infantile Colic: New Insights into an Old Problem. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018;47(4):829-44.
3. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):193-201.
4. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *The Journal of Pediatrics*. 2018;195:134-9.
5. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016.
6. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A, Benninga MA. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in European Infants and Toddlers. *The Journal of Pediatrics*. 2020;221:107-14.
7. Gatzinsky C, Sillén U, Thornberg S, Sjöström S. Bowel habits in healthy infants and the prevalence of functional constipation, infant colic and infant dyschezia. *Acta Paediatrica*. 2023;112(6):1341-50.
8. Zeevenhooven J, Singendonk MMJ, Koppen IJN, Benninga MA. Functional Gastrointestinal Disorders in Neonates and Toddlers. In: Kuipers EJ, editor. *Encyclopedia of Gastroenterology (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2020. p. 492-501.
9. Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):479-96.
10. Nocerino R, Pezzella V, Cosenza L, Amoroso A, Di Scala C, Amato F, et al. The controversial role of food allergy in infantile colic: evidence and clinical management. *Nutrients*. 2015;7(3):2015-25.
11. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, Gottrand F, Guarino A, et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr*. 2016;105(3):244-52.
12. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(3):207-16.
13. Hofman D, Kudla U, Miqdady M, Nguyen TVH, Morán-Ramos S, Vandenplas Y. Faecal Microbiota in Infants and Young Children with Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(5).
14. Rhoads JM, Collins J, Fatheree NY, Hashmi SS, Taylor CM, Luo M, et al. Infant Colic Represents Gut Inflammation and Dysbiosis. *The Journal of Pediatrics*. 2018;203:55-61.e3.
15. Simone M, Gozzoli C, Quartieri A, Mazzola G, Di Gioia D, Amaretti A, et al. The probiotic *Bifidobacterium breve* B632 inhibited the growth of *Enterobacteriaceae* within colicky infant microbiota cultures. *Biomed Res Int*. 2014;2014:301053.
16. Korpela K, Renko M, Paalanen N, Vänni P, Salo J, Tejesvi M, et al. Microbiome of the first stool after birth and infantile colic. *Pediatr Res*. 2020;88(5):776-83.
17. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):e550-8.
18. Camilleri M, Park SY, Scarpato E, Staiano A. Exploring hypotheses and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2).
19. Pham VT, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. Lactate-utilizing community is associated with gut microbiota dysbiosis in colicky infants. *Sci Rep*. 2017;7(1):11176.

20. Savino F, Quartieri A, De Marco A, Garro M, Amaretti A, Raimondi S, et al. Comparison of formula-fed infants with and without colic revealed significant differences in total bacteria, Enterobacteriaceae and faecal ammonia. *Acta Paediatr.* 2017;106(4):573-8.
21. Reynolds GW, Lentle RG, Janssen PW, Hulls CM. Continuous wavelet analysis of postprandial EGGs suggests sustained gastric slow waves may be slow to develop in infants with colic. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(3).
22. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *The Journal of Pediatrics.* 2018;192:171-7.e1.
23. Savino F, Galliano I, Garro M, Savino A, Daprà V, Montanari P, Bergallo M. Regulatory T cells and Toll-like receptor 2 and 4 mRNA expression in infants with colic treated with *Lactobacillus reuteri* DSM17938. *Benef Microbes.* 2018;9(6):917-25.
24. Oosterloo BC, Van't Land B, de Jager W, Rutten NB, Klöpping M, Garssen J, et al. Neonatal Antibiotic Treatment Is Associated With an Altered Circulating Immune Marker Profile at 1 Year of Age. *Front Immunol.* 2019;10:2939.
25. Salvatore S, Baldassarre ME, Di Mauro A, Laforgia N, Tafuri S, Bianchi FP, et al. Neonatal Antibiotics and Prematurity Are Associated with an Increased Risk of Functional Gastrointestinal Disorders in the First Year of Life. *The Journal of Pediatrics.* 2019;212:44-51.
26. Oosterloo BC, van Elburg RM, Rutten NB, Bunkers CM, Crijns CE, Meijssen CB, et al. Wheezing and infantile colic are associated with neonatal antibiotic treatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(2):151-8.
27. Leppälehto E, Pärtty A, Kalliomäki M, Löyttyniemi E, Isolauri E, Rautava S. Maternal Intrapartum Antibiotic Administration and Infantile Colic: Is there a Connection? *Neonatology.* 2018;114(3):226-9.
28. Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, Riviere S, et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *Jama.* 2013;309(15):1607-12.
29. Gelfand AA. Childhood migraine is associated with a history of infantile colic. *The Journal of Pediatrics.* 2013;163(3):922-6.
30. Sillanpää M, Saarinen M. Infantile colic associated with childhood migraine: A prospective cohort study. *Cephalalgia.* 2015;35(14):1246-51.
31. Gelfand AA. Infant Colic. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2016;23(1):79-82.
32. van Hemert S, Breedveld AC, Rovers JM, Vermeiden JP, Witteman BJ, Smits MG, de Roos NM. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol.* 2014;5:241.
33. İnce T, Akman H, Çimrin D, Aydın A. The role of melatonin and cortisol circadian rhythms in the pathogenesis of infantile colic. *World J Pediatr.* 2018;14(4):392-8.
34. Milidou I, Søndergaard C, Jensen MS, Olsen J, Henriksen TB. Gestational age, small for gestational age, and infantile colic. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(2):138-45.
35. Adam-Darque A, Freitas L, Grouiller F, Sauser J, Lazeyras F, Van De Ville D, et al. Shedding light on excessive crying in babies. *Pediatr Res.* 2021;89(5):1239-44.
36. Eutamène H, Garcia-Rodenas CL, Yvon S, d'Aldebert E, Foata F, Berger B, et al. Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4).
37. Lynøe N, Eriksson A. Is there an association between infantile colic and subdural hemorrhage? *Medical Hypotheses.* 2020;144:110256.
38. Olives JP, Elias-Billon I, Barnier-Ripet D, Hospital V. Negative influence of maternal smoking during pregnancy on infant outcomes. *Archives de Pédiatrie.* 2020;27(4):189-95.
39. Steutel NF, Benninga MA, Langendam MW, de Kruijff I, Tabbers MM. Reporting outcome measures in trials of infant colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(3):341-6.
40. Petzoldt J. Systematic review on maternal depression versus anxiety in relation to excessive infant crying: it is all about the timing. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(1):15-30.

41. Krause L, Einsle F, Petzoldt J, Wittchen H-U, Martini J. The role of maternal anxiety and depressive disorders prior to and during pregnancy and perinatal psychopathological symptoms for early infant diseases and drug administration. *Early Human Development*. 2017;109:7-14.
42. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305-12.
43. Casolino M. T.10.9 SKIN TO SKIN CONTACT AFTER BIRTH: PREVALENCE AND DURATION OF MATERNAL BREASTFEEDING AND PREVALENCE OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS. *Digestive and Liver Disease*. 2023;55:S182.
44. Desprée Å W, Småstuen MC, Glavin K, Lødrup Carlsen KC, Magi CAO, Söderhäll C, et al. Infant colic and abdominal pain; associations with infant multimorbidity and maternal perceived stress up to 3 months postpartum-A cross-sectional/cohort study in the PreventADALL study. *J Clin Nurs*. 2023;32(19-20):7605-17.
45. Hestbaek L, Sannes MM, Lous J. Large cohort study finds a statistically significant association between excessive crying in early infancy and subsequent ear symptoms. *Acta Paediatr*. 2014;103(5):e206-11.
46. Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023;15(3).
47. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Cavallo L, Francavilla R. Infantile colic, regurgitation, and constipation: an early traumatic insult in the development of functional gastrointestinal disorders in children? *Eur J Pediatr*. 2015;174(6):841-2.
48. Joergensen AC, Lucas R, Hestbaek L, Andersen PK, Nybo Andersen AM. Early-life programming of pain sensation? Spinal pain in pre-adolescents with pain experience in early life. *Eur J Pediatr*. 2019;178(12):1903-11.
49. Zeevenhooven J, Biesbroek A, Schappin R, Vlieger A, Van der Lee JH, Benninga MA, et al. 757 – Functional Gastrointestinal Disorders and Behavioral Problems in Adolescents with a History of Infant Colic. *Gastroenterology*. 2019;156(6, Supplement 1):S-157.
50. Zeevenhooven J, De Bruin F, Schappin R, Vlieger A, Van der Lee JH, Benninga MA, et al. Mo1549 – Infant Colic Might Predispose to Behavioral Problems in Early Childhood. *Gastroenterology*. 2019;156(6, Supplement 1):S-776.
51. Milidou I, Lindhard MS, Søndergaard C, Olsen J, Henriksen TB. Developmental Coordination Disorder in Children with a History of Infantile Colic. *The Journal of Pediatrics*. 2015;167(3):725-30.e2.
52. Bell G, Hiscock H, Tobin S, Cook F, Sung V. Behavioral Outcomes of Infant Colic in Toddlerhood: A Longitudinal Study. *The Journal of Pediatrics*. 2018;201:154-9.
53. Zeevenhooven J, de Bruin FE, Schappin R, Vlieger AM, van der Lee JH, Haverman L, et al. Follow-up of infants with colic into childhood: Do they develop behavioural problems? *J Paediatr Child Health*. 2022;58(11):2076-83.
54. Le Gal J, Michel J-F, Rinaldi VE, Spiri D, Moretti R, Bettati D, et al. Association between functional gastrointestinal disorders and migraine in children and adolescents: a case-control study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(2):114-21.
55. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2015;35(1):63-72.
56. Qubty W, Gelfand AA. The Link Between Infantile Colic and Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(5):31.
57. Drimaco P, Laforgia N, Castoro G, Maurogiovanni R, Fanelli M, Capozza M, et al. Is there an association between functional gastrointestinal disorders in the first three months of life and maternal psychological problems? *Digestive and Liver Disease*. 2015;47:e239.
58. de Kruijff I, Veldhuis MS, Tromp E, Vlieger AM, Benninga MA, Lambregtse-van den Berg MP. Distress in fathers of babies with infant colic. *Acta Paediatr*. 2021;110(8):2455-61.
59. Kalmbach DA, O'Brien LM, Pitts DS, Sagong C, Arnett LK, Harb NC, et al. Mother-to-Infant Bonding is Associated with Maternal Insomnia, Snoring, Cognitive Arousal, and Infant Sleep Problems and Colic. *Behav Sleep Med*. 2022;20(4):393-409.

60. Fallesen P, Breen R. Temporary Life Changes and the Timing of Divorce. *Demography*. 2016;53(5):1377-98.
61. Indrio F, Dargenio VN, Giordano P, Francavilla R. Preventing and Treating Colic. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:49-56.
62. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19).
63. Savino F, Fornasero S, Ceratto S, De Marco A, Mandras N, Roana J, et al. Probiotics and gut health in infants: A preliminary case-control observational study about early treatment with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Clinica Chimica Acta*. 2015;451:82-7.
64. Szajewska H, Gyrcek E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*. 2013;162(2):257-62.
65. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, Koren G. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*. 2015;166(1):74-8.
66. Mi GL, Zhao L, Qiao DD, Kang WQ, Tang MQ, Xu JK. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015;107(6):1547-53.
67. Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(5):668-86.
68. Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu XH. The Efficacy and Safety of the Probiotic Bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Infantile Colic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141445.
69. dos Reis Buzzo Zermiani AP, de Paula Soares ALPP, da Silva Guedes de Moura BL, Miguel ERA, Lopes LDG, de Carvalho Scharf Santana N, et al. Evidence of *Lactobacillus reuteri* to reduce colic in breastfed babies: Systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*. 2021;63:102781.
70. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(2):256-74.
71. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):228-33.
72. Savino F, Ceratto S, Poggi E, Cartosio ME, Cordero di Montezemolo L, Giannattasio A. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Benef Microbes*. 2015;6(3):245-51.
73. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *Bmj*. 2014;348:g2107.
74. Nation ML, Dunne EM, Joseph SJ, Mensah FK, Sung V, Satzke C, Tang MLK. Impact of *Lactobacillus reuteri* colonization on gut microbiota, inflammation, and crying time in infant colic. *Sci Rep*. 2017;7(1):15047.
75. Fatheree NY, Liu Y, Taylor CM, Hoang TK, Cai C, Rahbar MH, et al. *Lactobacillus reuteri* for Infants with Colic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *The Journal of Pediatrics*. 2017;191:170-8.e2.
76. Liu Y, Fatheree NY, Dingle BM, Tran DQ, Rhoads JM. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 changes the frequency of Foxp3+ regulatory T cells in the intestine and mesenteric lymph node in experimental necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8(2):e56547.
77. Hjern A, Lindblom K, Reuter A, Silfverdal SA. A systematic review of prevention and treatment of infantile colic. *Acta Paediatr*. 2020;109(9):1733-44.

78. 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*. 2020;12(6).
79. Pärtty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res*. 2015;78(4):470-5.
80. Gerasimov S, Gantzel J, Dementieva N, Schevchenko O, Tsitsura O, Guta N, et al. Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in Infant Colic: A Randomized Dietary Study. *Nutrients*. 2018;10(12).
81. Cabana MD, McKean M, Beck AL, Flaherman V. Pilot Analysis of Early *Lactobacillus rhamnosus* GG for Infant Colic Prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):17-9.
82. Lifschitz C. Prevention of Excessive Crying by Intestinal Microbiota Programming. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(5):1250-2.
83. Vandenplas Y, Analitis A, Xinias I. 498 - A Synbiotic Partial Whey Hydrolysate with Reduced Lactose Decreases Infantile Colic and Improves Quality of Life Scoring; A Randomized Open Pilot Study. *Gastroenterology*. 2017;152(5, Supplement 1):S116.
84. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12(®) in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):110-20.
85. Baldassarre ME, Di Mauro A, Mastromarino P, Fanelli M, Martinelli D, Urbano F, et al. 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(11).
86. Alemu BK, Azeze GG, Wu L, Lau SL, Wang CC, Wang Y. Effects of maternal probiotic supplementation on breast milk microbiome and infant gut microbiome and health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2023;101148.
87. Pourmirzaiee MA, Famouri 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. *Eur J Pediatr*. 2020;179(10):1619-26.
88. Baldassarre ME, Di Mauro A, Tafuri S, Rizzo V, Gallone MS, Mastromarino P, et al. 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(2).
89. Baldassarre ME, Rizzo V, Di Mauro A, Capozza M, Drimaco P, Gallone S, et al. Efficacy and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: A double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(4, Supplement):e280.
90. Sarasu JM, Narang M, Shah D. Infantile Colic: An Update. *Indian Pediatr*. 2018;55(11):979-87.
91. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, Forde D, Peeters S, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr*. 2017;106(7):1150-8.
92. Rodriguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, Muñoz A, Agosti M, et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(7).
93. Iacovou M, Craig SS, Yelland GW, Barrett JS, 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1061-73.

94. Pathak S, Mueller JL, Hertecant J, Greenhalgh L, Cole T, Pinski V, et al. Sa2005 - Genetics of Epcam in Congenital Tufting Enteropathy: Novel Mutations and Meta-Analysis of the Literature. *Gastroenterology*. 2018;154(6, Supplement 1):S-444.
95. Landgren K, Hallström I. Effect of minimal acupuncture for infantile colic: a multicentre, three-armed, single-blind, randomised controlled trial (ACU-COL). *Acupunct Med*. 2017;35(3):171-9.
96. Skjeie H, Skonnord T, Brekke M, Klovning A, Fetveit A, Landgren K, et al. Acupuncture treatments for infantile colic: a systematic review and individual patient data meta-analysis of blinding test validated randomised controlled trials. *Scand J Prim Health Care*. 2018;36(1):56-69.
97. Holm LV, Jarbøl DE, Christensen HW, Søndergaard J, Hestbæk L. The effect of chiropractic treatment on infantile colic: study protocol for a single-blind randomized controlled trial. *Chiropr Man Therap*. 2018;26:17.
98. Castejón-Castejón M, Murcia-González MA, Martínez Gil JL, Todri J, Suárez Rancel M, Lena O, Chillón-Martínez R. Effectiveness of craniosacral therapy in the treatment of infantile colic. A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019;47:102164.
99. Yao D, Deng X, Wang M. Management of musculoskeletal dysfunction in infants. *Exp Ther Med*. 2016;11(6):2079-82.
100. Castejón-Castejón M, Murcia-González MA, Todri J, Lena O, Chillón-Martínez R. Treatment of infant colic with craniosacral therapy. A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2022;71:102885.
101. Karatas N, Isler Dalgic A. Is foot reflexology effective in reducing colic symptoms in infants: A randomized placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2021;59:102732.
102. Wang G, Zhang Z, Sun J, Li X, Chu Y, Zhao D, et al. Abdominal massage: A review of clinical and experimental studies from 1990 to 2021. *Complementary Therapies in Medicine*. 2022;70:102861.
103. Savino F, Ceratto S, De Marco A, Cordero di Montezemolo L. Looking for new treatments of Infantile Colic. *Ital J Pediatr*. 2014;40:53.
104. Raak C, Krueger P, Klement P, De Jaegere S, Weber S, Keller T, et al. Effectiveness of a homeopathic complex medicine in infantile colic: A randomized multicenter study. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019;45:136-41.
105. Martinelli M, Ummarino D, Giugliano FP, Sciorio E, Tortora C, Bruzzese D, et al. Efficacy of a standardized extract of *Matricariae chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. and tyndallized *Lactobacillus acidophilus* (HA122) in infantile colic: An open randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(12).
106. Biagioli E, Tarasco V, Lingua C, Moja L, Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):Cd009999.
107. Sezici E, Yigit D. Comparison between swinging and playing of white noise among colicky babies: A paired randomised controlled trial. *J Clin Nurs*. 2018;27(3-4):593-600.
108. Persico G, Antolini L, Vergani P, Costantini W, Nardi MT, Bellotti L. Maternal singing of lullabies during pregnancy and after birth: Effects on mother-infant bonding and on newborns' behaviour. *Concurrent Cohort Study. Women Birth*. 2017;30(4):e214-e20.
109. Barr RG, Rajabali F, Aragon M, Colbourne M, Brant R. Education about crying in normal infants is associated with a reduction in pediatric emergency room visits for crying complaints. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36(4):252-7.
110. Steutel NF, Benninga MA, Langendam MW, Korterink JJ, Indrio F, Szajewska H, Tabbers MM. Developing a core outcome set for infant colic for primary, secondary and tertiary care settings: a prospective study. *BMJ Open*. 2017;7(5):e015418.
111. Steutel N, Benninga MA, Langendam M, Korterink J, Indrio F, Szajewska H, Tabbers M. Mo1683 - Development of a Core Outcome Set for Infant Colic. *Gastroenterology*. 2017;152(5, Supplement 1):S751.

112. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, Palacios J, Jaen D, Ribeiro H, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013;29(1):184-94.

10 TABELAS E FIGURAS

Please mark behaviour patterns as indicated:

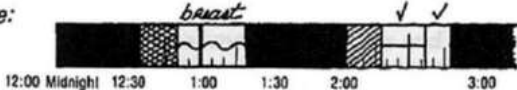
Asleep	Awake content	Awake fussy	Awake crying	Awake feeding	Awake sucking (thumb/dummy)
					

Please mark type of feeding given, above the line, as follows: 'bottle' or 'breast'

Please mark cries of less than one minute, above the line as follows: '✓'

Please mark bowel movements, when discovered, below the line as follows: '↓'

Example:



12:00 Midnight 12:30 1:00 1:30 2:00 3:00

Night



12:00 Midnight 12:30 1:00 1:30 2:00 3:00 4:00 5:00 6:00

Morning



6:00 7:00 8:00 9:00 10:00 11:00 12:00 Noon

Afternoon



12:00 Noon 1:00 2:00 3:00 4:00 5:00 6:00

Evening



6:00 7:00 8:00 9:00 10:00 11:00 12:00 Midnight

☐ This was a typical day

☐ This was not a typical day, because _____

Figura 1 Diário de Barr ⁽²⁾

Terapêuticas				
<u>Probióticos</u>	<u>Fármacos</u>	<u>Dieta</u>	<u>Medicina Complementar</u>	<u>Pais</u>
<i>L. reuteri</i> DSM 17938	Simeticone	Redução de FODMAPS	Acunpuntura	Apoio e aconselhamento (5S Technique; PURPLE Crying)
<i>L. rhamnosus</i> GG	IBP	Lactase	Terapias manuais	
<i>B. breve</i> B632		Fórmulas com pré/pós-bióticos	Produtos "naturais"	
<i>B. lactis</i>				

Tabela i. Terapêuticas e grau de evidência/recomendação, segundo bibliografia analisada.

Verde escuro: recomendação forte; **Verde claro:** evidência de eficácia, recomendado apenas por alguns autores; **Azul:** alguns resultados positivos, sem evidência suficiente para recomendação; **Amarelo:** sem evidência de eficácia.

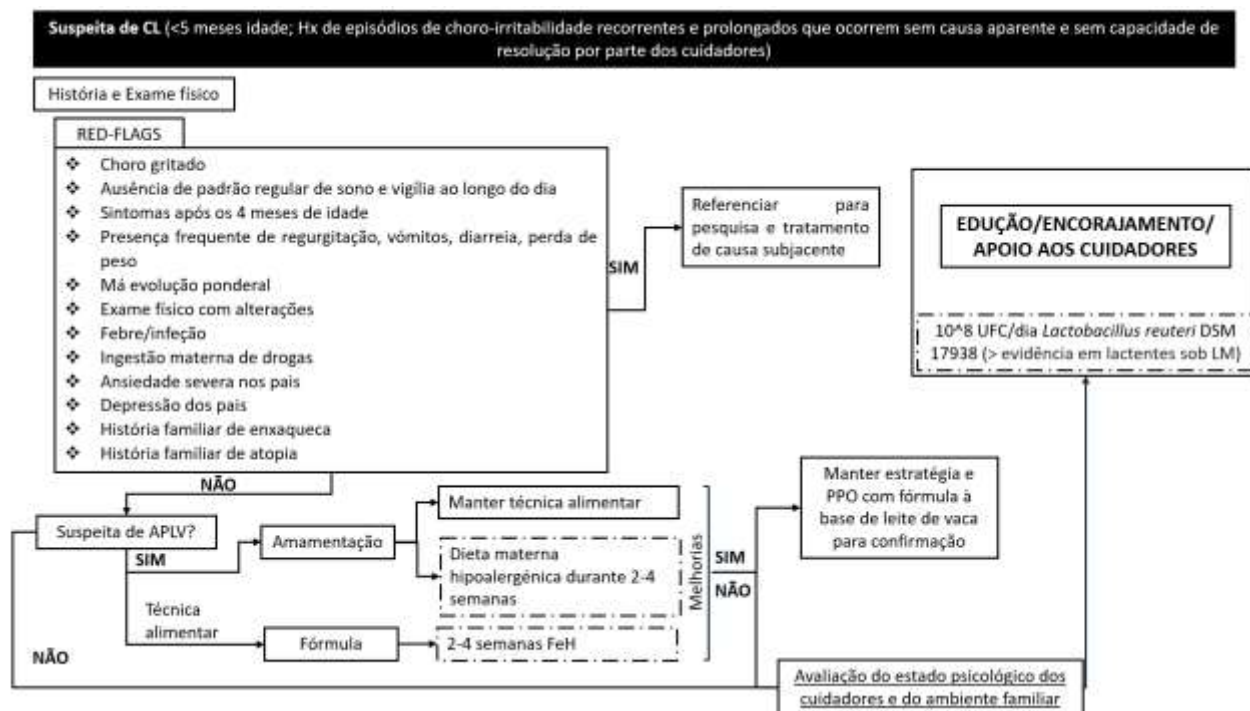


Figura 2. Esquematização das recomendações para a gestão de CL. As instruções que se encontram nas caixas cujo preenchimento não é completo (___ . ___ . ___) traduzem aquelas para as quais não há evidência forte para a sua recomendação, devendo ser consideradas caso a caso.^(8, 12, 112) PPO: prova de provocação oral; LM: aleitamento materno exclusivo

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

