

O uso de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 na cólica infantil: um tratamento eficaz?

The use of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: an effective treatment?

Beatriz Pacheco¹

¹Graduada em Nutrição da Universidade Anhembi Morumbi

E-mail: Beatriz Pacheco – beatrizpacheco2806@gmail.com

Resumo

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão integrativa da literatura para verificar a segurança e eficácia do uso de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 no tratamento da cólica infantil. A busca científica foi feita nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs e nos metabuscadores Acessss e Tripdatabase, entre os meses maio e agosto de 2020. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão definidos, 11 artigos foram selecionados para compor o trabalho. A cerca dos resultados dos estudos, oito (72,7%) apresentaram desfechos positivos em relação a eficácia do *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 na diminuição dos sintomas de cólica infantil. Em contrapartida, alguns autores não encontraram diferenças significativas nos marcadores estudados, outros não relataram nenhum desfecho, apenas detalharam o protocolo de intervenção. Ainda que a suplementação de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 tenha apresentado segurança e eficácia na maior parte dos estudos analisados, não há evidências suficientes para recomendar seu uso como uma estratégia generalizada de tratamento.

Palavras-chave: Cólica infantil. *Lactobacillus reuteri*. Probiótico. Microbiota intestinal.

Abstract

The objective of the present study is to carry out a integrative review of the literature to verify the safety and efficacy of using Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the treatment of infantile colic. The scientific search was carried out in the PubMed, Medline, Lilacs databases and in the Acessss and Tripdatabase metasearchers, between May and August 2020. After applying the defined inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected to compose the work. About the results of the studies, eight (72.7%) had positive outcomes in relation to the efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in reducing the symptoms of infantile colic. On the other hand, some authors did not find significant differences in the studied markers, others did not report any outcome, only detailing the intervention protocol. Although Lactobacillus reuteri DSM 17938 supplementation has been shown to be safe and effective in most of the studies analyzed, there is insufficient evidence to recommend its use as a generalized treatment strategy.

Keywords: Infantile colic. *Lactobacillus reuteri*. Probiotic. Intestinal microbiota.

INTRODUÇÃO

A cólica infantil é caracterizada por episódios de choro inconsolável e agitação sem causa aparente, sendo mais comum no período de início da noite.¹ Se manifesta em cerca de 10–25% dos bebês, principalmente nos três primeiros meses de idade, tendo seu pico por volta da sexta semana de vida.² Wessel et al. (1954)³ propôs um critério para diagnóstico das cólicas infantis, conhecido como “regra dos 3”: choro inconsolável e agitação com duração ≥ 3 horas por dia, que ocorram ≥ 3 dias por semana em pelo menos 3 semanas seguidas.³

Embora seja uma condição autolimitada, tendendo a desaparecer com o passar dos meses e conforme desenvolvimento fisiológico do bebê, esta é a preocupação parental mais comumente relatada no primeiro ano de vida,^{2,3} além de um dos principais motivos para visitas pediátricas ambulatoriais e emergenciais nos meses iniciais da criança, estando intimamente ligada com depressão materna, ansiedade parental, desmame precoce, perda de dias de trabalho e alteração do bem estar da família.⁴

Ainda que estudada há décadas, a etiologia da cólica infantil permanece incerta, o que dificulta a adoção de um tratamento realmente efetivo. Várias hipóteses de possíveis causas foram propostas, como produção exacerbada de gases intestinais, função intestinal pouco madura, dismotilidade, hipersensibilidade à proteína do leite de vaca, alterações hormonais, deficiência transitória de lactase, doença do refluxo gastroesofágico, vínculo mãe-filho deficiente, temperamento infantil difícil, insegurança parental, interpretação incorreta dos pais a respeito do choro do bebê e alterações na composição da microbiota intestinal.^{5,6} A partir disso, foram estudados também opções de intervenções que auxiliariam na prevenção e tratamento da cólica infantil, no entanto, nenhuma delas se mostrou eficiente a longo prazo.^{5,7}

O papel da microbiota intestinal no aparecimento de cólicas infantis está sendo cada vez mais investigado. A microbiota intestinal é definida como o conjunto de microrganismos presentes no intestino, de composição dinâmica e variável baseada em interações ambientais, genéticas, de dieta e doença.⁸ Entre suas principais funções, se destacam modulação do sistema imunológico, contribuição nutricional e papel de proteção à colonização por bactérias patogênicas.⁹

Segundo Matsuyama et al. (2018), o microbioma intestinal tem seu desenvolvimento e maturação no início da vida, coincidindo com o período chamado de primeiros mil dias, ou seja, da gestação até o segundo ano de vida, sendo que alterações nessa fase

traria repercussões para toda a vida.^{9,10} As pesquisas mostram que o intestino de crianças com cólica é caracterizado pela baixa colonização de *Lactobacillus* e a presença de uma grande quantidade de bactérias gram negativas, como *Escherichia coli* e *Klebsiella*, sendo essa uma provável causa de inflamações, fermentação, dor e dismotilidade intestinal.¹¹

Para corrigir esta disbiose, foi proposto que o uso da suplementação de probióticos poderia ser eficaz na diminuição de sintomas de cólica infantil. Coppola (2004)¹² define probióticos como bactérias que, quando administradas em quantidades adequadas, são capazes de produzir efeitos benéficos no hospedeiro, usados para promover o equilíbrio da microbiota intestinal, prevenir e tratar patologias.^{10,12}

Um estudo prospectivo e randomizado realizado por Savino et al (2014)¹³, composto por noventa bebês amamentados e com cólica analisou uma comparação entre o uso de *Lactobacillus reuteri* American Type Culture Collection (ATCC) 55730 (108 UFC) e Simeticona (60mg/dia) na eficácia do controle da cólica infantil, durante 28 dias. Como resultado, a administração de *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 demonstrou melhora nos sintomas de cólica nos bebês estudados.¹³

No entanto, descobriu-se que a cepa ATCC 55730 carregava resistências específicas a tetraciclina e lincosamidas, podendo desempenhar o papel de reservatório de genes de resistência a antibióticos. A vista disso, através da remoção de plasmídeos, foi desenvolvida a cepa filha *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.¹⁴ Esta cepa é considerada promissora para o tratamento da cólica infantil, sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão criteriosa na literatura para comprovar sua segurança e eficácia.

MÉTODO

A metodologia de pesquisa aplicada foi uma revisão integrativa da literatura, com intuito de sintetizar evidências sobre o assunto em questão. A definição da pergunta científica foi realizada através da estratégia PICO, acrônimo para População (bebês), Intervenção (suplementação de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938), Comparação (não há neste estudo) e “Outcomes” ou Desfechos (redução de cólicas infantis).

A busca foi feita nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs e nos metabuscadores Acesss e Tripdatabase, entre os meses maio e agosto de 2020. A combinação dos termos de busca foi definida através de consulta aos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), sendo utilizados os termos em inglês/português: *colic*/cólica,

infant/lactente, *Lactobacillus reuteri*, probiotics/probióticos e supplements/suplementos. O operador booleano usado foi “AND”.

Os critérios de inclusão para a pesquisa foram: (i) estudos originais; (ii) realizados nos últimos dez anos; (iii) artigos em português e inglês; (iv) estudos em que foi utilizado o *Lactobacillus reuteri* apenas de linhagem DSM 17938; (v) bebês em aleitamento materno e/ou uso de fórmula infantil. Foram excluídos artigos que utilizavam outra metodologia de estudo, artigos em outros idiomas e artigos que não analisavam a incidência de cólica infantil especificamente.

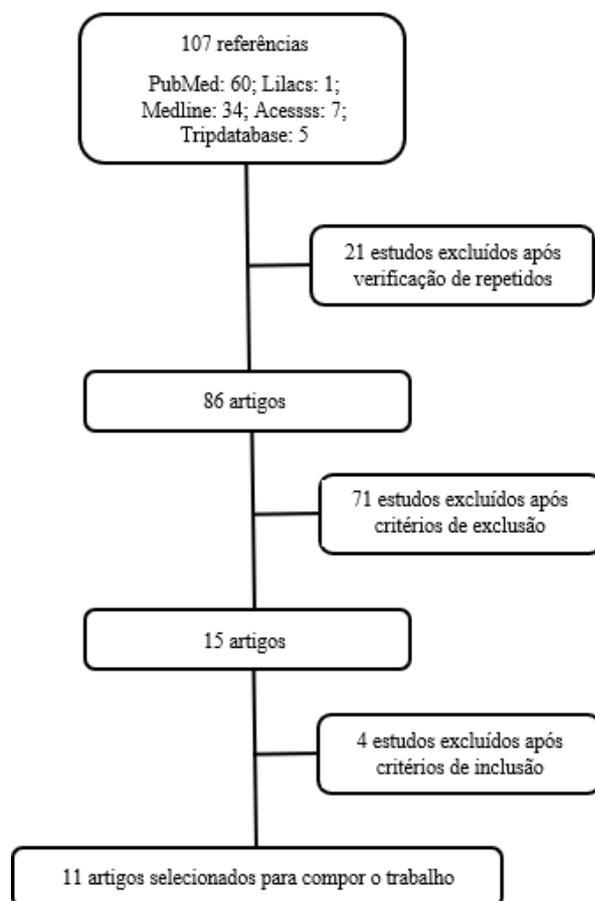
Para analisar a qualidade científica dos trabalhos selecionados, foi utilizada a Escala de Jadad (1996), contemplando os seguintes questionamentos: “O estudo foi descrito como randomizado?”, “O estudo foi duplo cego?”, “Foram descritas as perdas e exclusões?”, “A randomização foi descrita e é adequada?”, “O cegamento foi descrito e é adequado?”. Para as três primeiras perguntas, 1 ponto é somado para cada “sim” e 0 pontos para cada “não”. Já nas duas últimas perguntas, 1 ponto é somado para cada “sim” e 1 ponto retirado para cada “não”. A variação de pontos é entre 0-5, sendo considerados estudos de boa qualidade os que apresentarem pontuação ≥ 3 . O resultado desta avaliação encontra-se exposto no quadro 1.

RESULTADOS

O levantamento bibliográfico inicial nas bases de dados resultou em 107 artigos potencialmente relevantes. Uma leitura introdutória foi feita com base nos títulos dos trabalhos a fim de excluir manuscritos repetidos, chegando a 86 títulos. Após, foram aplicados os critérios de exclusão previamente determinados, levando a 15 artigos. Na próxima etapa, foram aplicados os critérios de inclusão em concordância com o objetivo da revisão integrativa, resultando em 11 artigos selecionados para serem lidos na íntegra e compor o trabalho^{1,4,5, 6, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20}.

As características gerais dos estudos se encontram resumidas no Quadro 1. Seis entre os onze artigos selecionados são de pelo menos 5 anos atrás (54,5%)^{11, 15, 16, 17, 19, 20}, mostrando evidências bem recentes. O tamanho da amostra se demonstra bem heterogênea, variando entre 20 e 589 participantes, com média de 129,54 \pm 151.99 indivíduos. O elevado valor de desvio padrão confirma essa grande divergência entre o número de participantes.^{1,4,5, 6, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20}

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos para a revisão integrativa.



Os critérios de inclusão para definição da amostra utilizada nos estudos foram bem homogêneos. Todos os autores determinaram que os participantes dos estudos apresentassem cólica infantil definida através dos critérios de Wessel³, tivessem tido um parto a termo (entre 37 e 42 semanas de idade gestacional), saudável, sem intercorrências, sem doenças ou manifestações clínicas atípicas e com peso de nascimento considerado adequado (2.500g a 4.000g). Em sua totalidade, também foi solicitado que as crianças estudadas não tivessem feito uso de antibióticos ou probióticos antes do período de estudo, para não haver interferência na microbiota intestinal e nos resultados esperados. A respeito da alimentação ofertada, seis estudos (54,5%)^{5,6,15,16,19,20} selecionaram apenas bebês em aleitamento materno exclusivo ou predominante (>50%), um estudo (9%)¹⁷ incluía bebês tanto em aleitamento materno quanto em uso de fórmulas infantis, e os demais não relataram nenhum aspecto relacionado a alimentação.^{1,4,11,18}

A idade dos participantes foi o critério de inclusão que mais se divergiu entre os autores. Sung et al.^{1,18}, Nation et al.¹⁷ e Savino et al.²⁰ incluíram na pesquisa apenas crianças <13 semanas. Já Indrio et al.⁴ requisitaram recém-nascidos <1 semana de

vida e Savino et al.¹¹ recém-nascidos <10 dias de vida. Szajewska, Gyrczuk e Horvath⁵ selecionavam bebês <5 meses, Mi et al.¹⁵ bebês <4 meses, Fatheree et al.¹⁶ entre 21 e 90 dias de vida e Savino et al.¹⁹ entre 2 e 16 semanas de vida. Em contraste, Chau et al.⁶ optaram por incluir um intervalo maior: crianças entre 3 semanas e 6 meses de idade, com a justificativa de que embora a cólica infantil geralmente se manifeste entre 2 semanas e 3-4 meses, essa margem extensa seria útil para analisar bebês com início tardio da cólica infantil.

O objetivo central foi o mesmo entre todos os trabalhos: investigar a eficácia do *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 na diminuição dos sintomas relacionados a cólica infantil. No entanto, alguns autores minuciaram outros desfechos. Indrio et al.⁴, por exemplo, analisaram também a relação entre cólica infantil e impacto socioeconômico. Ou Mi et al.¹⁵, que investigaram a associação entre cólica infantil e depressão materna. Os objetivos detalhados de cada autor estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão integrativa, intervenção utilizada, duração e principais resultados obtidos.

Referência	Design do estudo	Ano/País	Escala de Jadad (1996)	Amostra (n)	Objetivo	Intervenção	Duração	Resultados
Sung et al. ¹	L	2012 Austrália	4	160	Determinar eficácia do LR DSM 17938 na ↓ do choro em bebês com CI.		28 dias	NR Relatou apenas protocolo de estudo.
Indrio et al. ⁴	L	2014 Itália	5	589	Investigar eficácia do LR DSM 17938 na ↓ de CI, RGE, OI e ↓ impacto socioeconômico.	LR DSM 17938 (10 ⁸ UFC) VS. placebo 5 gotas 1x/dia	90 dias	↓ tempo de choro, ↓ RGE, ↓ OI e ↓ impactosocioeconômico no grupo intervenção.
Szajewska, Gyrzczuk e Horvath ⁵	L	2013 Polônia	5	80	Determinar benefícios do LR DSM 17938 em bebês amamentados com CI.		21 dias	↓ tempo de choro e ↓ percepção dos pais da gravidade da CI no grupo intervenção.
Chau et al. ⁶	L	2014 Canadá	5	52	Investigar eficácia do LR DSM 17938 na ↓ de CI em bebês amamentados.		21 dias	↓ tempo de choro e sintomas de CI no grupo intervenção.
Savino et al. ¹¹	L	2015 Itália	4	113	Avaliar eficácia do LR DSM 17938 + vitamina D3 na ↓ de sintomas e desconforto dos pais devido CI.	LR DSM 17938 (10 ⁸ UFC) + 400UI vit. D VS. placebo 5 gotas 1x/dia	90 dias	↓ uso agentes analgésicos, ↓ ligações e visitas ao pediatra, ↓ uso de fórmulas infantis no grupo intervenção.
Mi et al. ¹⁵	L	2015 China	4	42	Determinar eficácia LR DSM 17938 na ↓ CI e depressão materna induzida por CI.	LR DSM 17938 (10 ⁸ UFC) VS. placebo NR	28 dias	↓ tempo de choro, ↓ depressão materna e ↑ satisfação dos pais no grupo intervenção.
Fatheree et al. ¹⁶	L	2017 Estados Unidos	5	20	Avaliar segurança do LR DSM 17938 no tratamento de CI e seus mecanismos de ação.	LR DSM 17938 (10 ⁸ UFC) VS. placebo 5 gotas 1x/dia	42 dias	Não foram encontradas ≠ positivas significativas no tempo de choro, marcadores de segurança e imunológicos.
Nation et al. ¹⁷	L	2017 Austrália	4	65	Examinar relação entre colonização por LR e EC, diversidade microbiana, inflamação e tempo de choro.		28 dias	↓ tempo de choro, não houve ≠ nas taxas de colonização por EC, diversidade microbiana ou inflamação intestinal pelo estado de colonização de LR.

Continua

Continuação do quadro 1

Referência	Design do estudo	Ano/País	Escala de Jadad (1996)	Amostra (n)	Objetivo	Intervenção	Duração	Resultados
Sung et al. ¹⁸	L	2014 Austrália	5	167	Investigar eficácia do LR DSM 17938 na ↓ de CI em bebês amamentados ou em uso de fórmula infantil.		30 dias	LR não apresentou desfechos significativos, os grupos foram semelhantes em todos os resultados.
Savino et al. ¹⁹	L	2017 Itália	5	50	Testar eficácia do LR DSM 17938 na ↓ de CI e sua relação com a MI.		21 dias	↓ tempo de choro, ↑ lactobacillus fecais, ↓ EC e amônia nas fezes do grupo intervenção.
Savino et al. ²⁰	L	2017 Itália	5	87	Avaliar tempo de choro, níveis RNAm relacionado a RORγ e FOXP3, MI e CF.	LR DSM 17938 (10 ⁸ UFC) VS. placebo + grupo controle sem CI. 5 gotas 1x/dia	30 dias	↓ tempo de choro, ↑ FOXP3, ↓ RNAm RoRγ/FOXP3, ↑ lactobacillus e ↓ CF no grupo intervenção.

L = Longitudinal; ↓ = Diminuição; LR = *Lactobacillus reuteri*; CI = Cólica infantil; RGE = Refluxo gastroesofágico; OI = Obstipação intestinal; EC = *Escherichia Coli*; MI = Microbiota intestinal; RNAm = RNA mensageiro; RORγ = Receptor órfão relacionado ao receptor de ácido retinóico γ; FOXP3 = Forkhead box P3; CF= Calprotectina fecal; ↑ = Aumento; ≠ = Diferenças; NR = Não relatado

O método de intervenção utilizado consistia em suplementação de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (10^8 UFC) versus placebo, 5 gotas uma vez ao dia, independentemente da faixa etária, com exceção de Mi et al.¹⁵, que não relatou a dosagem/dia utilizada. Alguns autores variaram levemente essa intervenção, Savino et al.¹¹ adicionaram 400UI de vitamina D a fórmula. Em outro estudo dos mesmos autores²⁰ optaram por analisar um terceiro grupo além dos intervenção/placebo: crianças sem quadro de cólica infantil. Em relação ao tempo de intervenção houve também variabilidade, sendo que 27,2% dos estudos duraram 21 dias^{5,6,19}, 27,2% duraram 28 dias^{1,15,17}, 18,1% duraram 30 dias^{18,20}, 9% duraram 42 dias¹⁶ e 18,1% duraram 90 dias^{4,11}. Isto pode ser visualizado no Quadro 1.

A cerca dos resultados dos estudos, oito (72,7%)^{4,5,6,11,15,17,19,20} apresentaram desfechos positivos em relação a eficácia do *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 na diminuição do tempo de choro e sintomas de cólica infantil. Em contrapartida, Fatheree et al.¹⁶ e Sung et al.¹⁸ não encontraram diferenças significativas nos marcadores estudados. Sung et al.¹ não relataram nenhum desfecho, apenas descreveram o protocolo de intervenção.

Além da diminuição de sintomas, Indrio et al.⁴ constataram também uma diminuição de outras situações clínicas gastrointestinais, como refluxo gastroesofágico e obstipação intestinal, além da redução do impacto socioeconômico gerado pela cólica infantil. Esse último desfecho se relaciona com os resultados encontrados por Savino et al.¹¹, que relataram uma redução do uso de agentes analgésicos (como a simeticona), de ligações e visitas ao pediatra e do uso de fórmulas infantis no grupo intervenção.

Com relação a família, Szajewska, Gyrczuk e Horvath⁵ observaram uma queda na percepção dos pais sobre a gravidade da cólica infantil, enquanto Mi et al.¹⁵ verificaram diminuição da depressão materna relacionada ao estresse advindo dos episódios de cólica infantil e um aumento na satisfação e qualidade de vida dos pais.

DISCUSSÃO

Ainda que choro e agitação sejam condições consideradas normais nos primeiros meses de vida, esses aspectos, quando manifestados de forma exacerbada, podem caracterizar o termo “cólica infantil”, acompanhados geralmente de

comportamentos motores, como ruborização da face, testa franzida, punhos cerrados e pernas contraídas em direção ao abdômen.²¹

Segundo Akman et al. (2006), os quadros de cólica infantil estão ligados a sintomas maternos de depressão pós parto, condição que afeta cerca de 10-15% das puérperas.^{22,2}

Embora a cólica infantil seja estudada desde a década de 50³, sua etiologia não está totalmente esclarecida. A análise da literatura revisada sugere que sua causa deve estar estreitamente relacionada com alterações na fisiologia do sistema gastrointestinal.^{1,23} Foi proposto que modificações na colonização da microbiota intestinal infantil afetam a função motora do intestino e a produção de gases, acarretando o aparecimento de dor abdominal e cólica infantil.²⁴

Essas hipóteses condizem com os achados na literatura para a presente revisão, pois alguns autores optaram por avaliar a colonização intestinal e marcadores inflamatórios, a fim de relacioná-los com uma possível etiologia.

Um estudo prospectivo longitudinal realizado por Weerth et al. (2013)²⁴ analisou o DNA microbiano de 200 amostras fecais de 12 bebês com cólica e 12 bebês controle de mesma idade. Logo nas semanas iniciais de vida, foram encontradas diferenças significativas no padrão de colonização: *Bacteroidetes* pareceu ser menor em bebês com quadros de cólica infantil, durante todo o estudo. Já as *Proteobacterias*, incluindo grupos relacionados a *Escherichia coli* (bactéria relacionada com uma produção notável de gases intestinais)²⁵, tiveram um aumento significativo nos primeiros 2 meses, quando comparados a bebês sem cólica infantil. Nesse estudo, os *Lactobacillus* e as *Bifidobacterias* foram similares entre o grupo controle e o grupo com cólica. Outro estudo²⁶ realizado em 2004 com 71 lactentes, analisou as diferenças da microbiota intestinal em bebês amamentados, com ou sem cólica. Em oposição ao estudo anterior, aqui foram encontradas diferenças na colonização de *Lactobacillus* entre os dois grupos: bebês com cólica apresentaram uma deficiência na colonização de bactérias desse gênero, o que pode levar a uma imaturidade da barreira intestinal.²⁶ Partty et al. sugerem que baixas taxas de *Bifidobacterias*, gênero considerado como um dos principais marcadores biológicos de uma microbiota intestinal saudável em lactentes, assim como uma baixa prevalência de *Lactobacillus*, parecem ser fatores de risco para o choro e agitação infantil.²⁷

Em uma das pesquisas analisadas nessa revisão, Savino et al.¹⁹ encontraram, no grupo intervenção após 21 dias de suplementação de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938,

um aumento na colonização de *Lactobacillus* fecais, enquanto a presença de *Escherichia coli* e amônia se demonstraram diminuídas nas fezes. Isto leva a pensar que a suplementação desse probiótico em questão seria eficaz para alterar beneficemente esse perfil intestinal de crianças com cólica e, conseqüentemente, reduzir seus sintomas, já que o tempo de choro também foi diminuído.¹⁹

Em outro estudo, Savino et al.²⁰ encontraram também um crescimento da colonização de *Lactobacillus* e na taxa de FOXP3, importante proteína envolvida em respostas imunológicas. Além disso, a relação entre RNA mensageiro e ROR γ (receptor órfão relacionado ao receptor de ácido retinóico γ , fator de transcrição que regula a expressão da citocina pró-inflamatória IL-17 em células T helper) com FOXP3 se demonstrou diminuída após a intervenção, assim como a calprotectina fecal, marcador (proteína) sensível para inflamação gastrointestinal em adultos e crianças.²⁸

Rhoads et al.²⁹ recrutaram e analisaram amostras fecais de crianças, com e sem cólica. Os níveis de calprotectina fecal foi duas vezes maior em bebês com cólica, quando comparado a bebês saudáveis. Os autores sugerem que a cólica infantil pode ser semelhante à síndrome do intestino irritável em adolescentes, já que ambos os quadros são caracterizados por inflamação intestinal de baixo grau, e concluem que uma inflamação intestinal somada a uma microbiota intestinal alterada e menos diversa estão presentes em pacientes com cólica infantil.^{28, 29}

Em contrapartida, apesar de Nation et al. notarem alterações no tempo de choro, não foi identificado diferenças nas taxas de colonização por *Escherichia coli*, diversidade microbiana ou inflamação intestinal pelo estado de colonização de *Lactobacillus reuteri*.¹⁷

Há décadas os probióticos são estudados a fim de entender o efeito de sua administração na infância. Além do *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) e *Saccharomyces boulardii* são os gêneros mais estudados na gastroenterologia pediátrica.³⁰ Em um estudo de Savino et al.³¹, após a suplementação por 28 dias com *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 em lactentes cujo as mães estavam em dieta de eliminação do leite de vaca, a média de choro diário foi reduzida (104 versus 242 min, $p < 0,001$).³¹

Apesar desses resultados positivos, a cepa mais seguramente estudada nos casos de cólica infantil continua sendo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.³² Seus possíveis mecanismos de ação ainda são discutidos, sendo alguns deles melhora da função

intestinal, da dor visceral e de sua motilidade, além de, conforme citado nos estudos dessa revisão, ação na microbiota alterada, aumentando a colonização de *Lactobacillus* no intestino infantil. Efeitos anti-inflamatórios e neurossensoriais, de contração e percepção da dor, também foram propostos.¹⁵

No estudo de Fatheree et al.¹⁶, os resultados não foram significativos. Não foram encontradas diferenças positivas no tempo de choro entre os grupos, inclusive, os autores relatam que 66% dos bebês placebo tiveram resolução da cólica em 3 semanas, o que pode estar relacionado com o curso natural da condição e a natureza autolimitada dos sintomas^{6,16}. Já no estudo de Sung et al.¹⁸, o grupo suplementado chorou e agitou-se mais que o grupo placebo no decorrer da intervenção, contrariando os resultados de todos os outros autores inclusos nesta revisão. Também não foram registradas diferenças significativas entre os marcadores de segurança e imunológicos. Todos esses desfechos não têm plausibilidade biológica e podem ter sido influenciados por variáveis não controladas e diferenças metodológicas, posto que alguns autores relataram vieses no processo de estudo, como perda de amostra e confiabilidade duvidosa no método de registro de sintomas aplicado.^{4,5,6,11,15,18,20}

Por fim, existem evidências consistentes, porém limitadas, que apoiam o uso da suplementação de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 como um possível tratamento efetivo no quadro de cólica infantil.

CONCLUSÃO

Ainda que a suplementação de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 tenha apresentado segurança e eficácia na maior parte dos estudos analisados, não há evidências suficientes para recomendar seu uso como uma estratégia generalizada de tratamento, já que a maioria das investigações foram feitas em grupos selecionados, apenas de alguns pontos geográficos e nacionalidades, com tipos diferentes de alimentação e fatores ambientais. Sabe-se que esses fatores citados têm grande influência na composição e funcionalidade da microbiota intestinal, podendo ter impacto direto na eficácia da suplementação, sendo assim não aplicável para a população em geral. Deste modo, mais estudos se fazem necessários para estabelecer uma real eficácia e dosagem segura para crianças com cólica infantil, em sua pluralidade.

REFERÊNCIAS

1. Sung V., et al. *Probiotics to improve outcomes of colic in the community: Protocol for the Baby Biotics randomised controlled trial*. BioMed Central Pediatrics [Internet]. 2012; 12(135); [cited 2020 Jul 17]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928654/>.
2. Keefe M.R., et al. *Reducing Parenting Stress in Families With Irritable Infants*. Nursing Research [Internet]. 2006; 55(3); [cited 2020 Aug 24]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16708044/>.
3. Wessel M.A., et al. *Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic*. Pediatrics [Internet]. 1954; 14(5); [cited 2020 Jul 1]. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/14/5/421.long>.
4. Indrio F., et al. *Prophylactic Use of a Probiotic in the Prevention of Colic, Regurgitation, and Functional Constipation A Randomized Clinical Trial*. JAMA Pediatrics [Internet]. 2014; 168(3); [cited 2020 Jul 17]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/1812293>.
5. Szajewska H., Gyrczuk 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 [Internet]. 2012; 162(2); [cited 2020 Jul 16]. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(12\)00920-1/pdf#articleInformation](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(12)00920-1/pdf#articleInformation).
6. Chau K., et al. *Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938*. The Journal of Pediatrics [Internet]. 2014; 166(1); [cited 2021 Jul 17]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444531/>.
7. Drug and Therapeutics Bulletin. *Management of infantile colic*. The British Medical Journal [Internet]. 2013; 347; [cited 2020 Jul 15]. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f4102>.
8. Bedani R, Rossi E.A. Microbiota intestinal e probióticos: Implicações sobre o câncer de cólon. GE Jornal Português de Gastreenterologia [Internet]. 2008; 16(1); [cited 2020 Jul 16]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/277102788_Microbiota_intestinal_e_probioticos_Implicacoes_sobre_o_cancer_de_colon.
9. Paixão L., Castro F. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. Universitas: Ciências da Saúde [Internet]. 2016; 14(1); [cited 2020 Jul 16]. Disponível em: <https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3629>.
10. Matsuyama M, et al. *Breastfeeding: a key modulator of gut microbiota characteristics in late infancy*. Journal of Developmental Origins of Health and Disease [Internet]. 2018; 10(2); [cited 2020 Jul 13]. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-developmental-origins-of-health-and-disease/article/abs/breastfeeding-a-key-modulator-of-gut-microbiota-characteristics-in-late-infancy/07422CB35035039786383E53BBE08304>.
11. Savino F, et al. *Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using Lactobacillus reuteri DSM 17938*. Beneficial Microbes [Internet]. 2015; 6(3); [cited 2020 Jul 14]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444531/>.

em:

https://www.wageningenacademic.com/doi/10.3920/BM2014.0090?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&

12. Coppola M, Turnes C. Probióticos e resposta imune. *Ciência Rural* [Internet]. 2004; 34(4) [cited 2020 Jul 21]. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-84782004000400056&script=sci_abstract&tIng=pt.
13. Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study. *Pediatrics* [Internet]. 2007; 119(124); [cited 2020 Jul 19]. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/119/1/e124>.
14. Rosander A, et al. Removal of Antibiotic Resistance Gene-Carrying Plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and Characterization of the Resulting Daughter Strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Applied and Environmental Microbiology* [Internet]. 2008; 74(19); [cited 2020 Jul 15]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2565949/>.
15. Mi G, et al. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek* [Internet]. 2015; 107(6); [cited 2020 Jul 12]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876529/>.
16. Fatheree N, et al. *Lactobacillus reuteri* for Infants with Colic: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Clinical Trial. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2017; 191(2); [cited 2020 Jul 15]. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(17\)31039-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(17)31039-9/fulltext).
17. Nation M, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* colonization on gut microbiota, inflammation, and crying time in infant colic. *Scientific Reports - Nature* [Internet]. 2017; 7(15047); [cited 2020 Jul 17]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-154047#:~:text=An%20aberrant%20gastrointestinal%20microbiota%20has,in%20ome%20infants%20with%20colic>.
18. Sung V, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *The British Medical Journal* [Internet]. 2014; 348(g2107); [cited 2020 Jul 18]. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2107>.
19. Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2010; 126(3); [cited 2020 Jul 28]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713478/>.
20. Savino F. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2018; 192(1); [cited 2020 Jul 16]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969887/>.
21. Roberts D, et al. Infantile Colic. *American Family Physician* [Internet]. 2004; 70(4); [cited 2020 Jul 13]. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2004/0815/p735.html>.
22. Akman I, et al. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2006; 91(5); [cited 2020 Jul 19]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452109/>.

23. Hall B, et al. Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies. *Jpc_2061* 128.137. Journal of Paediatrics and Child Health [Internet]. 2011; 48(2); [cited 2020 Jul 24]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21470331/>.
24. Weerth C, et al. *Intestinal Microbiota of Infants With Colic: Development and Specific Signatures*. Pediatrics [Internet]. 2013; 131(2); [cited 2020 Jul 28]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319531/>.
25. Nowrouzian F, et al. *Escherichia coli* in Infants' Intestinal Microflora: Colonization Rate, Strain Turnover, and Virulence Gene Carriage. Pediatric Research [Internet]. 2003; 54(1); [cited 2020 Aug 1]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/pr2003354>.
26. Savino F, et al. *Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants*. Acta Paediatrica [Internet]. 2004; 93(6); [cited 2020 Aug 3]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15244234/>.
27. Partty A, et al. *Compositional Development of Bifidobacterium and Lactobacillus Microbiota Is Linked with Crying and Fussing in Early Infancy*. Plos One [Internet]. 2012; 7(3); [cited 2020 Aug 6]. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0032495#:~:text=At%20the%20age%20of%206,during%20the%20first%203%20months>.
28. Savino F, et al. *High Faecal Calprotectin Levels in Healthy, Exclusively Breast-Fed Infants*. Neonatology [Internet]. 2008; 97(4); [cited 2020 Aug 6]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19887860/>.
29. Rhoads J, et al. *Altered Fecal Microflora and Increased Fecal Calprotectin in Infants with Colic*. The Journal of Pediatrics [Internet]. 2009; 155(6); [cited 2020 Aug 13]. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(09\)00487-9/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00487-9/pdf).
30. Cruchet S, et al. *The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts*. Pediatric Drugs [Internet]. 2015; 17(3); [cited 2020 Aug 12]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25799959/>.
31. Savino F, et al. *Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103) for the Management of Infantile Colic: A Randomized Controlled Trial*. Nutrients [Internet]. 2020; 12(6); [cited 2020 Aug 27]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517123/>.
32. Indrio F, et al. *The Effects of Probiotics on Feeding Tolerance, Bowel Habits, and Gastrointestinal Motility in Preterm Newborns*. The Journal of Pediatrics [Internet]. 2008; 152(6); [cited 2020 Aug 20]. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(07\)01052-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(07)01052-9/fulltext).

Submissão: 30/11/2021

Aprovação: 21/03/2022