



ARTIGO DE REVISÃO

Signs and symptoms associated with digestive tract development[☆]



Mauro Batista de Morais^{a,b}

^a Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^b Pós-Graduação em Nutrição, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 1 de fevereiro de 2016; aceito em 20 de fevereiro de 2016

KEYWORDS

Gastroesophageal reflux;
Constipation;
Crying;
Milk hypersensitivity;
Infant;
Infant formula

Abstract

Objective: To analyze the development and prevalence of gastrointestinal signs and symptoms associated with the development of the digestive tract, and to assess the measures aimed to reduce their negative impacts.

Source of data: Considering the scope and comprehensiveness of the subject, a systematic review of the literature was not carried out. The Medline database was used to identify references that would allow the analysis of the study topics.

Synthesis of results: Infants frequently show several gastrointestinal signs and symptoms. These clinical manifestations can be part of gastrointestinal functional disorders such as infantile colic, infant regurgitation, and functional constipation. Allergy to cow's milk protein and gastroesophageal reflux disease are also causes of these clinical manifestations and represent an important and difficult differential diagnosis. The diseases that course with gastrointestinal signs and symptoms can have an impact on family dynamics and maternal emotional status, and may be associated with future problems in the child's life. Comprehensive pediatric care is essential for diagnosis and treatment. Maternal breastfeeding should always be maintained. Some special formulas can contribute to the control of clinical manifestations depending on the established diagnosis.

Conclusion: During the normal development of the digestive tract, several gastrointestinal signs and symptoms may occur, usually resulting from functional gastrointestinal disorders, gastroesophageal reflux disease, and allergy to cow's milk protein. Breastfeeding should always be maintained.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.02.008>

[☆] Como citar este artigo: Morais MB. Signs and symptoms associated with digestive tract development. J Pediatr (Rio J). 2016; 92(3 Suppl 1):S46–56.

E-mail: mauromorais@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE

Refluxo gastroesofágico;
Constipação intestinal;
Choro;
Hipersensibilidade a leite;
Lactente;
Fórmulas infantis

Sinais e sintomas associados com o desenvolvimento do trato digestivo**Resumo**

Objetivo: Analisar o desenvolvimento e a prevalência de sinais e sintomas gastrintestinais associados com o desenvolvimento do tubo digestivo e as medidas que visam a diminuir suas repercussões negativas.

Fontes dos dados: Considerando a abrangência e amplitude do tema, não foi feita revisão sistemática da literatura. Usou-se a base de dados do Medline para a identificação de referências bibliográficas que permitissem contemplar os temas de estudo.

Síntese dos resultados: O lactente apresenta com elevada frequência sinais e sintomas gastrintestinais. Essas manifestações clínicas podem fazer parte de distúrbios funcionais gastrintestinais, como cólica, regurgitação e constipação intestinal funcional. A alergia à proteína do leite de vaca e a doença do refluxo gastroesofágico também são causas dessas manifestações clínicas e representam um importante e difícil diagnóstico diferencial. As doenças que cursam com sintomas e sinais gastrintestinais podem ter consequências na dinâmica familiar e no estado emocional das mães. Podem se associar com problemas na vida futura da criança. A atenção pediátrica completa é fundamental para o diagnóstico e o tratamento. O aleitamento natural deve sempre ser mantido. Algumas fórmulas especiais podem contribuir para o controle das manifestações clínicas na dependência do diagnóstico estabelecido.

Conclusão: Durante o desenvolvimento normal do tubo digestivo podem ocorrer sinais e sintomas gastrintestinais em geral decorrentes dos distúrbios gastrintestinais funcionais, da doença do refluxo gastroesofágico e da alergia à proteína do leite de vaca. Aleitamento natural deve sempre ser mantido.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A partir da fecundação, caracterizada pela entrada do espermatozoide no óvulo, o potencial biológico para a formação de um novo ser humano se cristaliza em um fascinante processo de multiplicação e diferenciação celular. A maturação do ser humano ocorre no curso das várias etapas da vida. Atualmente, os primeiros mil dias, iniciados na concepção, são valorizados como um período crítico para definir o estado de saúde do ser humano e pode ter repercussões ao longo de toda a vida.^{1,2}

Os dois primeiros anos de vida constituem uma importante parcela desse período, que é marcado pela elevada velocidade de crescimento e desenvolvimento dos órgãos e sistemas. Dessa forma, podem surgir no lactente sintomas e sinais gastrintestinais^{3,4} que podem estar atrelados às inúmeras alterações anatômicas e funcionais que são observadas nessa fase da vida. Além dessas manifestações clínicas, podem ter repercussões na vida futura do indivíduo,⁵ além de produzir consequências que interferem na dinâmica familiar e no estado emocional dos pais.

Pode-se dizer que o desenvolvimento do aparelho digestivo envolve não somente os aspectos anatômicos e funcionais de seus órgãos, mas também a interação local e sistêmica com o sistema imunológico intestinal e a instalação da microbiota intestinal. A interação entre esses três processos é motivo de pesquisas de ciências básicas e clínicas na busca de opções que possam proporcionar resultados favoráveis durante os primeiros mil dias e nos vários ciclos da vida futura.

O objetivo deste artigo é analisar o aparecimento e a prevalência de sinais e sintomas gastrintestinais associados com o desenvolvimento do trato gastrintestinal e das medidas que visam a diminuir suas repercussões negativas.

Metodologia

Considerando a abrangência e amplitude do tema, não foi feita revisão sistemática da literatura. Usou-se a base de dados do Medline para a identificação de referências bibliográficas que permitissem contemplar o tema de estudo. Entre outras, foram usados os seguintes termos na busca de informações: “digestive”, “tract”, “ontogeny”, “microbiota”, “development”, “premature”, “oral” e “tolerance”. Quando necessário, a pesquisa foi restrita para humanos. Foram usados também conhecimentos pessoais e tendências discutidas em eventos científicos nacionais e internacionais.

Desenvolvimento anatômico e funcional do trato gastrintestinal

O intestino é um dos órgãos mais complexos do organismo humano, tanto do ponto de vista anatômico como funcional. As células e os tecidos intestinais são formados a partir de todos os três folhetos embrionários. As células tronco (“stem cells”) intestinais são derivadas do mesoderma, o tecido muscular do endoderma e o sistema nervoso entérico do ectoderma.⁶ Além da função digestiva e absorptiva existem também o sistema endócrino intestinal (envolvido

Tabela 1 Principais marcos do desenvolvimento intestinal⁷

	Época da gestação
<i>Diferenciação celular</i>	
Desenvolvimento dos segmentos intestinais	10 ^a semana de gestação
Fixação do angulo de Treitz e reto	12 ^a semana de gestação
Desenvolvimento das criptas e vilosidades	Da 9 ^a à 20 ^a semana de gestação
Apoptose de células do epitélio da vilosidade	18 ^a semana de gestação
<i>Digestão</i>	
Desenvolvimento de receptores para absorção de vitamina B-12 ao longo de todo intestino com atividade exclusiva no íleo terminal no fim da gestação	Da 6 ^a à 30 ^a semana de gestação
Deteção de atividade de peptidase, sacarase, lactase, insulina, glucagon, IGF-1, colecistoquinina, secretina	A partir da 9 ^a até a 12 ^a semana de gestação
70% da atividade da sacarase	34 ^a semana
Atividade máxima de lactase	Somente na 40 ^a semana de gestação
Cólon perde a estrutura de cripta/vilosidade e da atividade de sacarase e aminopeptidase.	A partir da 36 ^a semana
Aumento da atividade de lipase gástrica	A partir da 24 ^a semana
<i>Absorção</i>	
Transportador de glicose na mucosa luminal (SGLT-1)	A partir da 17 ^a semana. Menor capacidade ao nascimento em relação ao lactente e adulto
Transporte de glicose na membrana basolateral	Presença de GLUT-2 entre 17 ^a e 30 ^a semanas
<i>Motilidade</i>	
Deglutição	De líquido amniótico a partir da 20 ^a semana
Motilidade enterocolônica	Desorganizada a partir da 24 ^a semana de gestação Propagação do complexo motor migratório entre 33 ^a e 36 ^a semanas Maturação da motilidade interdigestiva a partir da 36 ^a semana

na regulação dos níveis sistêmicos de nutrientes e comportamento alimentar) e a chamada barreira intestinal, que impede a passagem do conteúdo intestinal, inclusive de microrganismos, para o interior do organismo. A função epitelial é feita por quatro tipos de células: enterócitos, responsáveis pela absorção, e três tipos de células secretoras (células caliciformes produtoras de muco, células de Paneth produtoras de substâncias antimicrobianas e várias células enteroendócrinas que regulam a saciedade, a absorção intestinal, a proliferação de células β do pâncreas e a secreção de hormônios, entre outros).⁶ Destaca-se, ainda, a intensa proliferação epitelial a partir de células tronco que renova em poucos dias a superfície luminal do intestino e a complexa interação entre o epitélio, a musculatura lisa e o sistema nervoso entérico para assegurar o fluxo unidirecional proporcionado pelo peristaltismo intestinal.⁶

O desenvolvimento do intestino durante a gestação pode ser dividido em quatro processos básicos: 1) diferenciação celular; 2) digestão; 3) absorção e 4) motilidade.⁷ A [tabela 1](#) apresenta os principais marcos do desenvolvimento intestinal.⁷

Essas características fisiológicas são muito importantes para a compreensão do processo de alimentação do recém-nascido, principalmente o prematuro. Ao nascimento ocorre a transição da alimentação parenteral, via cordão umbilical, e de pequenas quantidades de líquido amniótico deglutido, para a completa obtenção de nutrientes a partir

do colostro e leite materno.⁷ Nesse momento, o intestino passa por processo de rápido crescimento morfológico em termos de comprimento e superfície absorptiva. Vale lembrar que se estima que o comprimento do intestino é de 50 cm na metade da gestação, cerca de 100 cm nas semanas que antecedem o nascimento e 200 cm nas primeiras semanas de vida.⁷ O estímulo do colostro nesse processo é de expressiva relevância.⁷

A alimentação do prematuro constitui um enorme desafio se levarmos em consideração a imaturidade do sistema digestivo, especialmente do reflexo da deglutição, a menor atividade de lactase e o padrão imaturo de motilidade do trato gastrointestinal. Esses fatos explicam, pelo menos em parte, a alta prevalência de intolerância alimentar, refluxo gastroesofágico e constipação intestinal em prematuros.⁷

Colonização do tubo digestivo

O desenvolvimento de técnicas de biologia molecular, que não dependem do isolamento das bactérias por cultura convencional, proporcionou extraordinário aumento nos conhecimentos sobre os microrganismos que vivem no intestino.⁸ No cólon, podem ser encontrados mais de 10^{13} microrganismos por grama do conteúdo intestinal. O conhecimento sobre a diversidade bacteriana também aumentou a partir da identificação de novas espécies que

compõem a microbiota do trato gastrointestinal. Acredita-se que o número de genes no microbioma humano é cem vezes maior do que no corpo humano. Deve ser destacado que existe interação mútua e benéfica entre a microbiota e o hospedeiro. Assim, ocorrem não somente interações nutricionais (fermentação colônica com produção de ácidos graxos de cadeia curta que são absorvidos no cólon, hidrólise de lipídeos e proteínas), mas também com o sistema imunológico intestinal.^{1,8}

Deve ser lembrado que a microbiota intestinal não é constituída exclusivamente por bactérias. Fungos e vírus também são encontrados na luz do trato gastrointestinal. O potencial do emprego terapêutico de vírus que interfere na composição da microbiota intestinal representa um novo desafio nas pesquisas sobre o microbioma do ser humano.⁹

A convicção de que o feto vive em um ambiente estéril está sendo modificada nos últimos anos em função das evidências da existência de microrganismos no líquido amniótico, no sangue do cordão umbilical, nas membranas fetais e na placenta.¹⁰ Esses achados devem ser interpretados com cautela em função da possibilidade de contaminação das amostras no momento da coleta.¹⁰ Deve ser destacado que ao longo da gestação ocorrem modificações na microbiota vaginal e colônica da mãe. Essas mudanças são irrelevantes, considerando que a microbiota materna tem influência na formação da microbiota do feto e do recém-nascido.¹⁰

No primeiro dia de vida ocorre rápida colonização do intestino do recém-nascido com microrganismos provenientes da microbiota materna e do ambiente.⁸ Os primeiros colonizadores pertencem aos gêneros *Escherichia* e *Enterococcus*. Posteriormente, aparecem bactérias dependentes de anaerobiose dos gêneros *Bifidobacterium* e *Bacteriodes*. Ou seja, as primeiras bactérias são anaeróbias facultativas (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacter*) que contribuem para o desenvolvimento de ambiente anaeróbio no intestino, que, assim, permite a instalação de anaeróbios obrigatórios (*Bifidobacterium*, *Bacteriodes*, *Clostridium*, *Eubacterium*).¹ Com a introdução de alimentos complementares ao leite materno na dieta do lactente observa-se um importante impacto sobre a microbiota intestinal, caracterizado pela diminuição da participação de bifidobactérias (que, no entanto, se mantêm predominantes) e pelo aumento da diversidade com maior participação de bactérias dos gêneros *Bacterioides* e *Clostridium*.¹ Estudo feito com lactentes brasileiros em aleitamento natural exclusivo identificou seis filos na microbiota fecal: bacteroidetes, firmicutes, fusobactérias, proteobactérias, actinobactérias e verrucomicrobias.¹¹ Aos três meses de vida observou-se, predominantemente, *Streptococcus* e *Escherichia* e aos seis meses, predomínio de *Escherichia*.¹¹

A colonização do tubo digestivo do recém-nascido e do lactente depende de alguns fatores, especialmente do tipo de parto e de alimentação. Ao longo dos dois primeiros anos de vida observa-se que o parto por cesárea associa-se com maior abundância de firmicutes e menor de bacterioidetes. Ao longo do primeiro semestre de vida constata-se que a instação dos bacterioidetes ocorre em uma fase mais tardia. No fim dos dois anos de vida a abundância relativa dos constituintes da microbiota é semelhante tanto nos

nascidos por parto normal como por cesárea. Observou-se também que os níveis circulantes de citocinas produzidas por linfócitos T auxiliares são menores nos nascidos por cesárea. Deve ser destacado que a microbiota fecal das mães de crianças nascidas por parto cesárea e vaginal não era diferente.¹²

Com relação ao tipo de alimentação, é bem conhecido que a microbiota intestinal de lactentes alimentados exclusivamente com leite materno é diferente daqueles alimentados com aleitamento artificial.¹³⁻¹⁵ O leite materno é rico em oligossacarídeos que influenciam na composição da microbiota intestinal.^{16,17} Sabe-se, também, que o perfil de oligossacarídeos no leite materno não é igual em todas as mães.^{18,19} Os efeitos específicos desses diferentes perfis de oligossacarídeos na microbiota intestinal ainda não são plenamente conhecidos.^{18,19} Por outro lado, o leite materno até há alguns anos era considerado praticamente estéril. Recentemente, foi elaborada uma hipótese que sugere uma nova via de comunicação entre a microbiota da mãe e do lactente.^{20,21} Nesse contexto, sugere-se que bactérias da microbiota intestinal da mãe alcançariam o leite materno por meio de translocação a partir da luz intestinal e do transporte pela via sanguínea, o que caracteriza uma via interna enteromamária.^{20,21} Essa hipótese foi elaborada a partir de estudos em animais de experimentação. Essas bactérias poderiam influenciar o processo de colonização do lactente e a maturação do sistema imunológico. Outra via possível é a entrada das bactérias do tecido cutâneo da mãe na glândula mamária através do mamilo.^{20,21} Assim, o colostro e o leite humano são fontes não somente de oligossacarídeos, que estimulam a formação da microbiota intestinal, mas também, provavelmente, de bactérias para o lactente. Estima-se que 800 ml de leite materno podem conter até 10^5 a 10^7 unidades formadoras de colônias. As bactérias que vêm sendo identificadas em amostras de leite materno pertencem principalmente aos gêneros *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium*.^{20,21}

A microbiota intestinal através de estruturas moleculares que constituem as chamadas vias moleculares associadas aos microorganismos (MAMPs – *microbe-associated molecular patterns*) interage com o sistema imunológico intestinal e com a barreira intestinal e, também, interfere na produção de muco. Estimulam a proliferação de células nas críptas e nas células de Paneth responsáveis pela produção de peptídeos antimicrobianos denominados defensinas. Essa interação (*crossstalk*) ocorre com receptores específicos, como os *toll-like receptors*. Respostas pró-inflamatórias podem ser neutralizadas por células T especializadas denominadas reguladoras (Treg) por meio da produção de interleucina 10. Esse mecanismo é muito importante no desenvolvimento da tolerância oral. Bactérias probióticas, como o *Lactobacillus* GG e *Bifidobacterium breve*, podem estimular o processo de tolerância imunológica por meio de estímulo para a produção de interleucina.^{1,22,23}

As células M situadas próximas às placas de Peyer são responsáveis pela apresentação de conteúdos presentes na luz intestinal e, assim, estimulam o sistema imunológico da mucosa.¹

Anormalidade no desenvolvimento da tolerância oral nos primeiros meses de vida pode ocasionar alergia à proteína do leite de vaca não mediada por IgE.²⁴

Sinais e sintomas gastrintestinais no lactente

Nos primeiros meses de vida é frequente a ocorrência de sintomas digestivos, como regurgitações, vômitos, cólica e constipação intestinal. Algumas manifestações clínicas, apesar de não constituir uma doença definida, podem ser motivo de preocupação para os pais, como é o caso da flatulência, que, por sinal, é difícil de ser quantificada para ser caracterizada ou não como excessiva. Muitos desses sintomas podem ser transitórios e são atribuídos à imaturidade e/ou como parte do desenvolvimento do trato gastrintestinal. Muitas dessas manifestações clínicas estão incluídas nos distúrbios gastrintestinais funcionais e seu diagnóstico pode ser estabelecido pelo critério de Roma III.²⁵ A doença do refluxo gastroesofágico e a alergia à proteína do leite de vaca não são distúrbios gastrintestinais funcionais, no entanto podem ocasionar sinais e sintomas gastrintestinais principalmente no primeiro ano de vida.^{26,27} Na prática pediátrica, com frequência, a alergia à proteína do leite de vaca e a doença do refluxo gastroesofágico constituem diagnóstico diferencial dos distúrbios funcionais gastrintestinais.^{28,29}

Assim, o lactente pode apresentar diferentes sintomas e sinais gastrintestinais, especialmente nos primeiros seis meses de vida. Cabe ao médico reconhecer a manifestação clínica como isolada e/ou transitória ou como parte de algum distúrbio gastrintestinal funcional, alergia ao leite de vaca ou, ainda, doença do refluxo gastroesofágico. Outras doenças não restritas ao aparelho digestivo fazem parte do diagnóstico diferencial. Somente após cuidadosa avaliação e definição da hipótese diagnóstica será possível definir a conduta a ser adotada. A [tabela 2](#) apresenta informações que podem contribuir para o diagnóstico diferencial dos sinais e sintomas gastrintestinais no lactente.²⁵⁻³² Síndrome dos vômitos cíclicos e ruminação não foram incluídos por não ser tão prevalentes quanto os demais distúrbios gastrintestinais funcionais.

Em 2015, um grupo de especialistas de vários países avaliou as informações disponíveis na literatura sobre a prevalência dos distúrbios funcionais gastrintestinais no primeiro ano de vida.⁵ A mediana da prevalência de cólica do lactente em 30 artigos foi de 18%. No entanto, foi observada grande variabilidade em função, pelo menos em parte, da diversidade de critérios diagnósticos. É interessante mencionar que uma pesquisa feita no Brasil e que caracterizou cólica do lactente, segundo o critério de Wessel, foi positiva em 16% dos 1.086 lactentes investigados; no entanto, segundo suas mães, 80% apresentavam cólica.³³ Portanto, não existe plena concordância entre os critérios diagnósticos usados nos estudos sobre prevalência, como também com a opinião e a expectativa dos pais. Com relação à prevalência de regurgitação no lactente, foram encontrados 13 artigos com resultados que variaram entre 3% e 87%. Em apenas dois desses 13 artigos foi usado o critério de Roma III (duas ou mais regurgitações por dia por mais de três semanas), foram encontradas prevalências de 17% e 26%. Deve ser destacado que, em geral, a regurgitação do lactente desaparece espontaneamente até os 12 meses de vida.^{5,34,35} Por sua vez, a prevalência de doença de refluxo gastroesofágico é desconhecida no lactente, mas se aceita que é muito menor do que a de regurgitação do lactente.³⁵ A prevalência de constipação intestinal funcional no primeiro ano de vida apresentou grande variação, entre menos

de 1% e 39% nas oito publicações identificadas.⁵ Dois estudos transversais que usaram o critério de Roma III encontraram prevalência de constipação intestinal entre 0,05% e 5%.⁵ Em nossa opinião, o critério de Roma III subestima o diagnóstico de constipação intestinal, especialmente no primeiro ano de vida.^{36,37} Estudo recente comparou a prevalência de constipação intestinal em 831 lactentes brasileiros com o uso do critério de Roma III e outro critério mais abrangente (eliminação de fezes duras com dor/dificuldade e/ou frequência menor do que três vezes por semana ou eliminação de fezes duras cilíndricas com rachaduras ou em cíbalos, mesmo que eliminadas sem dor ou dificuldade).³⁸ De acordo com o critério de Roma III, a prevalência de constipação intestinal foi igual a 1,1% enquanto o critério mais abrangente identificou constipação intestinal em 19,6% da população estudada.³⁸

Estima-se que a prevalência de alergia à proteína do leite de vaca situa-se entre 2% e 3% no primeiro ano de vida.²⁷ Deve ser lembrado, no entanto, que manifestações clínicas sugestivas de alergia ao leite de vaca estão presentes em maior percentual dos lactentes, cerca de 9%, segundo estudo prospectivo feito na Holanda.³⁹ Pode-se estimar que apenas uma parcela dos lactentes (cerca de 30 a 50%) que faz dieta de eliminação irá apresentar teste de desensateamento positivo que confirma o diagnóstico.^{39,40}

Assim, pode-se constatar que número elevado de lactentes apresenta sinais e sintomas gastrintestinais. Parcela desses lactentes apresenta mais de um sintoma.^{4,41} Essas manifestações gastrintestinais frequentemente são motivo de mudanças no esquema alimentar do lactente, principalmente, mudanças nos tipos de fórmulas infantis.^{42,43}

Assistência pediátrica para o lactente com manifestações clínicas gastrintestinais

O primeiro ponto a ser considerado é se o sinal ou sintoma gastrintestinal que o lactente apresenta efetivamente faz parte de uma doença ou se é simplesmente parte da fisiologia digestiva normal ou do próprio desenvolvimento do trato gastrintestinal no primeiro ano de vida.

Nas consultas pediátricas é frequente os pais mencionarem que seus filhos eliminam gases em excesso. Artigo com sugestão de conduta para os sinais gastrintestinais frequentes no lactente discute essa questão e a vincula com choro e desconforto (*fussiness*).³ Destaca-se que a presença de gás no tubo digestivo é normal. Excesso de gases poderia resultar de técnica inapropriada de amamentação com a ocorrência de aerofagia.³

Choro excessivo e desconforto são frequentemente considerados como manifestações gastrintestinais.^{44,45} Em 1954, Wessel definiu cólica do lactente como episódios de irritabilidade, agitação ou choro intenso por pelo menos três horas, em três dias da semana e com duração superior a três semanas ("regra dos 3").⁴⁶ Em geral, desaparece por volta dos quatro meses de vida.^{44,45} Em 2006, a cólica do lactente foi incluída no critério de Roma III ([tabela 2](#)), que se destina à padronização do diagnóstico dos distúrbios gastrintestinais funcionais.²⁵ Na prática, tanto para os profissionais de saúde como para os pais, esses critérios nem sempre têm de ser plenamente preenchidos para que a cólica do lactente constitua uma preocupação e um grande

Tabela 2 Critérios diagnósticos para doenças do lactente que cursam predominantemente com sintomas gastrintestinais

1. Cólica do lactente	Critério de Roma III (2006): ²⁵ todas as características a seguir entre o nascimento e 4 meses: 1) episódios de paroxismo de irritabilidade, agitação ou choro que têm início e fim sem razão óbvia; 2) episódios que duram mais e 3 horas por dia em 3 dias por semana por pelo menos uma semana; ausência de falta de ganho de peso.
2. Regurgitação do lactente (“refluxo fisiológico”)	Critério de Roma III (2006): ²⁵ todas as características a seguir em lactente saudável em todos os outros aspectos: 1) duas ou mais regurgitações por dia por 3 ou mais semanas; 2) ausência de náuseas, hematemeses, aspiração, apneia, déficit de ganho de peso; 3) dificuldade para alimentação ou deglutição, postural anormal.
3. Constipação intestinal funcional	Critério de Roma III (2006) ²⁵ e diretriz Espghan/Naspghan (2014): ³⁰ duração de pelo menos 1 mês de duas ou mais das seguintes características: 1) menos do que três evacuações por semana; 2) pelo menos um episódio semanal de incontinência fecal após o controle esfinteriano; 3) histórico de retenção excessiva de fezes; 4) histórico de dor e/ou dificuldade nas evacuações; 5) presença de grande massa fecal no reto; 6) histórico de eliminação de fezes de grande diâmetro que podem obstruir o vaso sanitário. Sintomas adicionais: irritabilidade; diminuição do apetite e saciedade precoce. Esses sintomas desaparecem após eliminação de grande quantidade de fezes.
4. Diarreia funcional (síndrome do intestino irritável)	Critério de Roma III (2006): ²⁵ todas as características a seguir: 1) três ou mais evacuações, sem dor, de fezes não formadas em grande quantidade; 2) duração superior a 4 semanas; 3) início entre 6 e 36 meses de idade; 4) evacuações durante o período diurno; 5) ausência de déficit de peso com ingestão energética adequada.
5. Disquesia do lactente	Critério de Roma III (2006): ²⁵ deve incluir as duas seguintes características em lactentes com menos de 6 meses: 1) pelo menos 10 minutos de esforço e choro antes da eliminação com sucesso de fezes moles; 2) ausência de outro problema de saúde.
6. Doença do refluxo gastroesofágico	Diretriz Naspghan/Espghan (2009): ²⁶ está presente quando o refluxo gastroesofágico ocasiona sintomas que constituem incômodo e/ou complicações. Manifestações clínicas sugestivas de DRGE antes dos 18 meses: regurgitações e/ou vômitos recorrentes acompanhados de déficit de ganho de peso; comportamento estressado ou choro sem explicação.
7. Alergia à proteína do leite de vaca	Consenso Brasileiro (2007) ³¹ e Diretriz Espghan (2012): ²⁷ reação adversa à saúde, reprodutível, provocada por reação imunológica desencadeada por antígeno(s) de determinado(s) alimento(s). No lactente, com frequência é uma reação tardia (não mediada pela IgE). Em um grupo de 159 lactentes com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca foram encontrados os seguintes sintomas e sinais gastrintestinais (cada lactente poderia apresentar mais de uma manifestação clínica): regurgitação e vômitos em 53,5%; cólica em 34,0%; diarreia 25,2%, cerca de 30% desses com sangue; sangue nas fezes em 14,5% e constipação em 15,7%. Déficit de peso e comprimento foram frequentemente observados. ³² Na maioria das vezes, o diagnóstico deve ser confirmado pelo teste de desencadeamento com o alimento suspeito a ser feito após 4 a 12 semanas do início da dieta de eliminação quando os sintomas já foram controlados. ^{27,31}

Cólica do lactente, regurgitação do lactente, constipação intestinal, diarreia funcional, disquesia do lactente estão incluídas nos distúrbios funcionais gastrintestinais e para o diagnóstico podem ser usados os critérios de Roma III (ver comentários no texto). Doença do refluxo gastroesofágico e alergia à proteína do leite de vaca estão incluídas na tabela por ser causas prevalentes de sinais e sintomas gastrintestinais no lactente que tem manifestações que são semelhantes às dos distúrbios funcionais gastrintestinais.

problema. Inquérito feito em serviço de urgência pediátrica da Holanda demonstrou que nos atendimentos de lactentes com choro como causa principal da consulta, cerca de 6% dos pais reconheceram a prática de ações que poderiam constituir um agravo à saúde do lactente, como sacudir (o que pode ser causa de *shaking baby syndrome*) e tentativas

de sufocação.⁴⁷ Resultados preocupantes foram encontrados em outro estudo feito no Japão.⁴⁸ Mães de lactentes com cólica podem apresentar diminuição da qualidade de vida, especialmente nos domínios de desempenho físico e social, e maior risco de depressão,^{49,50} que pode diminuir com o controle da cólica.⁵¹ Assim, a cólica do lactente, expressa por

choro intenso e inconsolável, constitui um importante problema de saúde nos primeiros quatro meses de vida. Além do sofrimento do lactente, ocasiona muita ansiedade nos pais e pode reduzir a qualidade de vida da família.⁴⁹ Deve ser enfatizado que a avaliação pediátrica do lactente com choro deve ser detalhada e cuidadosa para identificar causas que exijam terapêutica específica. Estudo retrospectivo feito em Toronto destaca a importância da anamnese, do exame físico e de urina na avaliação do lactente afebril com choro, irritabilidade e desconforto.⁵² Deve ser lembrado que a cólica do lactente ocorre igualmente na vigência de aleitamento natural e artificial.^{44,45}

Em geral, regurgitações como manifestação isolada no lactente refletem a ocorrência do chamado refluxo fisiológico (regurgitação do lactente segundo o critério de Roma III, [tabela 2](#)). Na doença do refluxo gastroesofágico observam-se outras manifestações associadas com as regurgitações e os vômitos, entre as quais déficit do ganho de peso e manifestações clínicas atribuídas à provável esofagite por refluxo como irritabilidade, choro excessivo e dificuldade para a alimentação.^{26,34,35} O diagnóstico de DRGE é essencialmente clínico. Os lactentes com sintomas leves e nenhum sinal de alerta são chamados “vomitadores felizes” e não há necessidade de tratamento medicamentoso.³⁴ Existem questionários desenvolvidos para auxiliar na diferenciação entre regurgitação do lactente e doença do refluxo gastroesofágico. Na análise de um questionário para essa finalidade usou-se como referencial a avaliação clínica por especialista experiente complementada ou não com outros exames subsidiários.⁵³ A ultrassonografia não tem valor na diferenciação da regurgitação do lactente e da doença do refluxo gastroesofágico.^{26,34,35} Não deve ser indicada na avaliação do lactente com suspeita de doença do refluxo gastroesofágico. É de grande utilidade quando existe suspeita de estenose hipertrófica do piloro. A radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno pode ser indicada quando se suspeita de anormalidades anatômicas do trato gastrointestinal superior.^{26,34,35}

Dois artigos foram publicados recentemente sobre a prática de pediatras brasileiros em relação à avaliação de lactentes com choro excessivo ou suspeita de doença do refluxo gastroesofágico.^{54,55} No primeiro estudo, 132 pediatras foram convidados a analisar um caso clínico de um lactente com choro excessivo, regurgitações e ganho de peso plenamente satisfatório na vigência de aleitamento natural exclusivo. Hipótese diagnóstica de doença do refluxo gastroesofágico foi aventada por 63% dos entrevistados, enquanto 24% consideraram a possibilidade de cólica do lactente.⁵⁴ Esse resultado sugere que existe uma superestimativa quanto à possibilidade de doença de refluxo gastroesofágico nesse contexto clínico. O segundo estudo envolveu 140 profissionais que analisaram dois casos clínicos típicos, um de regurgitação do lactente (refluxo fisiológico) e o outro com doença do refluxo gastroesofágico.⁵³ A partir das respostas sobre a conduta a ser adotada, os autores concluíram que a maioria dos pediatras diferenciava corretamente refluxo fisiológico da doença do refluxo gastroesofágico.⁵⁵

Com relação ao hábito intestinal, deve ser assinalado que, em geral, a primeira eliminação de mecônio ocorre nas primeiras 24 horas de vida. Os prematuros com menos de 1.500 g de peso ao nascimento podem ter a primeira eliminação de mecônio após 48 horas.⁵⁶

Na literatura existem poucos estudos que avaliaram o hábito intestinal do lactente.⁵⁶⁻⁶² Considerando as informações desses artigos, pode-se afirmar que no primeiro mês de vida a maioria dos lactentes apresenta quatro a seis evacuações por dia. Esse número diminui a partir do segundo mês de vida. O número de evacuações e a consistência das fezes apresenta relação com o tipo de alimentação. É fato bem estabelecido que os lactentes alimentados com leite materno apresentam maior número de evacuações em relação aos lactentes em aleitamento artificial.^{58,60} As fezes de lactentes em aleitamento natural são mais amolecidas do que os que recebem fórmula infantil.^{56,58} O tipo de fórmula infantil também pode influenciar na consistência das fezes e na frequência de evacuações. Os lactentes alimentados com fórmula infantil convencional ou de soja apresentam metade da frequência de evacuações e maior consistência das fezes quando comparados com os lactentes em aleitamento materno.⁶³ Por sua vez, os que recebem fórmula com proteína extensamente hidrolisada apresentam maior frequência de evacuações e menor consistência das fezes.⁶³

As principais mudanças no hábito intestinal do lactente são a diarreia e a constipação intestinal. Genericamente, diarreia é definida pela ocorrência de três ou mais evacuações amolecidas nas 24 horas precedentes.^{64,65} Trata-se de uma definição ampla que inclui as infecções virais e bacterianas do tubo digestivo (diarreias aguda e persistente) que podem ocasionar desidratação e desnutrição e que não estão incluídas no escopo deste artigo. Entretanto, vale mencionar que alguns pais consideram erroneamente a frequência e consistência das fezes no primeiro mês de vida como “diarreia”, o que na realidade constitui o hábito intestinal normal. Por outro lado, a constipação intestinal, em geral, tem início pela eliminação de fezes endurecidas, com dor ou dificuldade, na forma de cíbalos.⁶⁶ Entretanto, o critério de Roma III²⁵ não leva em consideração o formato e a consistência das fezes para caracterizar constipação intestinal no lactente, o que pode retardar o diagnóstico.

Princípios e perspectivas para o controle dos sinais e sintomas gastrointestinais no lactente

Para lactentes com cólica e regurgitação o procedimento mais importante é o esclarecimento dos pais sobre o caráter benigno e transitório dessas manifestações.^{3,4,26,34,44,45} Nesse contexto, os pais devem estar seguros de que não são necessários exames subsidiários e que seus filhos não correm riscos imediatos ou futuros. É aconselhável que se verifiquem as fontes que os pais eventualmente consultam para obter informações sobre a saúde de seus filhos e, quando necessário, orientações pediátricas apropriadas e corretivas devem ser oferecidas.

É importante evitar a prescrição de medicamentos desnecessários. Uma conduta comum é fazer tratamento empírico injustificado, e muitas vezes prolongado, de provável esofagite por refluxo gastroesofágico em lactentes com choro excessivo e irritabilidade.

Nesse contexto, deve-se alertar para o uso abusivo de inibidores de bomba de prótons em lactentes.⁶⁷ Conforme ensaios clínicos^{68,69} e metanálise,⁷⁰ os inibidores de bomba de prótons não proporcionam redução na duração diária do choro de lactentes e, ainda, podem ocasionar eventos

adversos.⁶⁷ Estudo feito no Brasil mostrou que procinéticos, como a domperidona e a bromoprida, são considerados nos tratamentos de lactentes com regurgitação do lactente e doença do refluxo gastroesofágico,⁵⁵ o que contraria as recomendações mais recentes.^{26,34,35} Estudo feito em 11 países europeus,⁷¹ que envolveu 567 pediatras, demonstrou que poucos seguem a diretriz Naspghan/Espghan (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition), publicada em 2009.²⁶ As razões que levam à falta de adesão aos protocolos assistenciais deve ser motivo de estudos futuros. Deve ser destacado que não existem evidências de que a dimeticona seja eficaz no tratamento da cólica do lactente.^{44,45}

Com relação ao esquema alimentar, é importante ressaltar que sempre o aleitamento natural exclusivo deve ser mantido. Nenhum sintoma ou sinal gastrointestinal é motivo de interrupção do aleitamento natural, conforme pode ser constatado nas revisões^{34,44,45} e diretrizes^{26,27,30,31,35,36} destinadas ao tratamento dos distúrbios funcionais gastrointestinais. Com relação ao lactente com suspeita diagnóstica de alergia ao leite de vaca na vigência de aleitamento natural exclusivo, a mãe deve fazer dieta com eliminação das proteínas do leite de vaca.^{27,31} Lactentes com alergia alimentar durante o aleitamento natural e que apresentam manifestações clínicas graves, com déficit de crescimento e/ou anemia por deficiência de ferro, por exemplo, devem ser avaliados individualmente por especialistas. Avaliação especializada deve ser feita também com os lactentes com suspeita de doenças como a galactosemia e má absorção congênita de glicose-galactose, entre outras.

Para o lactente que não recebe mais leite materno e não se consegue a relactação, existem fórmulas desenvolvidas para contribuir para o controle dos sintomas e sinais gastrointestinais do lactente, entre as quais: 1) fórmulas espessadas; 2) fórmulas de soja; 3) fórmulas com proteínas parcialmente hidrolisadas e menor teor de lactose; 4) fórmulas com adição de prebióticos; 5) fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas, sem e com lactose; e 6) fórmulas de aminoácidos.

As fórmulas espessadas proporcionam diminuição na frequência e no volume das regurgitações. Assim, podem diminuir a ansiedade dos pais. Deve ser destacado que são fórmulas que reduzem as regurgitações, mas não o tempo total de exposição do esôfago ao ácido gástrico.^{26,34,35}

Outra situação que constitui um grande problema assistencial é o lactente com regurgitações, vômitos, irritabilidade e choro excessivo associado ou não a outras manifestações clínicas. Com frequência são aventadas as hipóteses diagnósticas de doença do refluxo gastroesofágico e alergia à proteína do leite de vaca. A diretriz da Naspghan/Espghan para lactentes com regurgitações frequentes e irritabilidade, associadas ou não à diminuição do ganho de peso, recomenda a exclusão da proteína do leite de vaca da dieta durante duas a quatro semanas.²⁶ A diretriz sugere as fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas ou fórmulas de aminoácidos como substitutos.²⁶ Assim, após esse período de dieta de eliminação, caso ocorra melhora do paciente, deve ser planejado teste de desencadeamento para comprovação do diagnóstico.²⁷ Entretanto, muitos médicos que preconizam dieta de eliminação do leite de vaca não fazem teste de desencadeamento para

comprovação do diagnóstico de alergia ao leite de vaca.^{72,73} Esse procedimento mantém uma proporção considerável de lactentes^{39,40} que não tem alergia ao leite de vaca (mas que casualmente tiveram redução das manifestações clínicas) com dieta substitutiva, que é mais cara, por um período mais prolongado do que o necessário. Apesar de não ser indicada para lactentes com menos de seis meses de vida, cerca de um terço dos pediatras usaria fórmula de soja para um lactente com suspeita de refluxo gastroesofágico secundário à alergia a proteína do leite de vaca.⁵⁵ Deve ser ressaltado que fórmulas de soja não são indicadas para o tratamento da cólica do lactente,^{3,4,44,45} alergia à proteína do leite de vaca no primeiro semestre de vida,^{27,31} regurgitação do lactente ou doença do refluxo gastroesofágico.^{26,34,35}

As fórmulas com proteínas parcialmente hidrolisadas e baixo teor de lactose são usadas em lactentes com manifestações gastrointestinais como cólica, regurgitações, flatulência e evacuações endurecidas com base em estudos clínicos abertos.⁷⁴⁻⁷⁷ Pode ser levantada a hipótese de que sua eficácia, nessas circunstâncias, esteja relacionada com os seguintes mecanismos: 1) maior velocidade de esvaziamento gástrico^{78,79} e 2) diminuição dos efeitos da fermentação excessiva de carboidratos na luz intestinal, considerando que em pacientes com cólica do lactente demonstrou-se maior produção de hidrogênio no teste respiratório do hidrogênio no ar expirado.⁸⁰⁻⁸² Deve ser ressaltado que nenhuma fórmula com proteínas parcialmente hidrolisadas, com teor normal ou reduzido de lactose, deve ser usada no tratamento do lactente com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca.⁷⁷

Lactentes em aleitamento natural têm baixo risco de apresentar constipação intestinal. Esse fato pode ser consequência do teor de oligossacarídeos no leite humano, os quais aumentam a frequência das evacuações e diminuem a consistência das fezes.⁸³ Vários mecanismos podem explicar esse efeito:⁸¹ 1) aumento da massa microbiana (inclusive por bactérias probióticas) em função da disponibilidade dos oligossacarídeos a serem fermentados; 2) crescimento seletivo de bactérias dos gêneros bifidobactérias e lactobacilos que fermentam os oligossacarídeos e produzem ácidos graxos de cadeia curta que aumentam o conteúdo de água nas fezes.⁸³ Por sua vez, os ácidos graxos de cadeia curta podem estimular a motilidade intestinal por ser usados como fonte de energia pelos colonócitos e pela indução de contrações tônicas e fásicas na musculatura circular do cólon; 3) os oligossacarídeos têm papel de fibra solúvel e, assim, aumentam o conteúdo de água no bolo fecal.⁸³ O mesmo efeito no hábito intestinal e na consistência das fezes pode ser obtido pela adição de prebióticos na fórmula infantil.⁸⁴⁻⁸⁷ Assim, evacuações mais frequentes e com menor consistência podem ser obtidas com o emprego de fórmula infantil com adição de prebióticos, o que pode, potencialmente, reduzir a probabilidade de início da constipação intestinal. A diretriz da Naspghan/Espghan oferece um algoritmo específico para constipação intestinal antes dos seis meses de idade.³⁰

Probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, proporcionam um efeito benéfico para a saúde do hospedeiro.^{88,89} Lactentes com cólica⁹⁰ ou alergia à proteína do leite de vaca⁹¹ podem apresentar alterações na microbiota intestinal, a exemplo do observado nos distúrbios gastrointestinais funcionais e em

outras doenças alérgicas.⁹² Dessa forma, o papel dos probióticos no controle dessas doenças no lactente tem sido motivo de várias pesquisas. Ensaio clínico^{51,93-95} e metanálise⁹⁶ mostraram que o *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 proporciona redução na duração diária do choro em pacientes com cólica do lactente. Por sua vez, o *Lactobacillus* GG pode acelerar a aquisição de tolerância por lactentes com alergia à proteína do leite de vaca.^{22,23} Do ponto de vista clínico, é importante ressaltar que o efeito de um determinado probiótico é específico de uma determinada cepa. Um ensaio clínico mostrou que a administração de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 pode reduzir a frequência sintomas gastrointestinais nos primeiros meses de vida.⁹⁷ Esses dados mostram como é promissor o desenvolvimento de pesquisas no campo dos prebióticos e probióticos para a prevenção e controle dos sinais e sintomas gastrointestinais no lactente.

Em conclusão, é muito alta a prevalência de sintomas e sinais gastrointestinais no lactente. O diagnóstico em geral tem como base as informações dos pais e o exame clínico da criança, incluindo a avaliação ponderal. A falta de exames subsidiários específicos e precisos pode dificultar o diagnóstico diferencial. Orientação e apoio para os pais são fundamentais, independentemente do diagnóstico. O aleitamento natural exclusivo sempre deve ser estimulado e mantido.

Conflitos de interesse

O autor já fez conferências e/ou consultorias científicas para a Danone Nutrição Especializada, Danone Early Nutrition, Mead Johnson, Laboratório Bago, Laboratório Achê.

Referências

- Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – Intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428–38.
- Koletzko B, Brands B, Chourdakis M, Cramer S, Grote V, Hellmuth C, et al. The power of programming and the Early Nutrition project: opportunities for health promotion by nutrition during the first thousand days of life and beyond. *Ann Nutr Metab*. 2014;64:187–96.
- 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;29:184–94.
- Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, De Greef E, De Ronne N, Hoffman I, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr*. 2015;104:449–57.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:531–7.
- Wells JM, Spence JR. How to make an intestine. *Development*. 2014;141:752–60.
- Commare CE, Tappenden KA. Development of the infant intestine: implications for nutrition support. *Nutr Clin Pract*. 2007;22:159–73.
- Neu J, Douglas-Escobar M, Lopez M. Microbes and the developing gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract*. 2007;22:174–82.
- Mueller NT, Bakacsm E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trend Mol Med*. 2015;21:109–17.
- Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, Bassanelli C, De Santis A, Gasbarrini A. The human gut microbiota and virome: potential therapeutic implications. *Dig Liv Dis*. 2015;47:1007–12.
- Taddei CR, Oliveira FF, Duarte RT, Talarico ST, Takagi EH, Ramos Carvalho II, et al. High abundance of *Escherichia* during the establishment of fecal microbiota in Brazilian children. *Microb Ecol*. 2014;67:624–34.
- Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2014;63:559–66.
- Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics*. 1983;72:317–21.
- Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:94.
- Walker WA. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. *Ann Nutr Metabol*. 2013;63:58–15.
- Thurl S, Munzert M, Henker J, Boehm G, Müller-Werner B, Jelinek J, et al. Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *Brit J Nutr*. 2010;104:1261–71.
- Marx C, Bridge R, Wolf AK, Rich W, Kim JH, Bode L. Human milk oligosaccharide composition differs between donor milk and mother's own milk in the NICU. *J Hum Lact*. 2014;30:54–61.
- De Leoz ML, Kalanetra KM, Bokulich NA, Strum JS, Underwood MA, German JB, et al. Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces show a correlation between human milk oligosaccharides and gut microbiota: a proof-of-concept study. *J Proteome Res*. 2015;14:491–502.
- Wang M, Li M, Wu S, Lebrilla CB, Chapkin RS, Ivanov I, et al. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:825–33.
- Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69:1–10.
- Chassard C, de Wouters T, Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: a window of opportunity. *Curr Opin Biotechnol*. 2014;26:141–7.
- Canani RB, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:580–2.
- Canani RB, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow' milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. 2013;163:771–7.
- Dupont C. Food allergy: recent advances in pathophysiology and diagnosis. *Ann Nutr Metab*. 2011;59:58–18.
- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiou J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130:1519–26.
- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (Naspgan) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (Espghan). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:498–547.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow' milk protein allergy in infants and children: Espghan GI

- Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:221–9.
28. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow' milk allergy: is there a link? *Pediatrics.* 2002;110:972–84.
 29. Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G, De Greef E, Devreker T, Hauser B, et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatr.* 2012;101:1105–9.
 30. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from Espghan and Naspghan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:258–74.
 31. Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2008;31:64–89.
 32. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatrics.* 2010;10:25.
 33. Saavedra MA, da Costa JS, Garcias G, Horta BL, Tomasi E, Mendonça R. Incidência de cólica no lactente e fatores associados: um estudo de coorte. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:115–22.
 34. Ferreira CT, Carvalho E, Sdepanian VL, Morais MB, Vieira MC, Silva LR. Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90:105–18.
 35. Lightdale JR, Gremse DA. Section on gastroenterology hepatology, and nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013;131:e1684–95.
 36. Hyams J, Colletti R, Faure C, Gabriel-Martinez E, Maffei HV, Morais MB, et al. Functional gastrointestinal disorders: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:5110–7.
 37. Maffei HV, de Morais MB. Defining constipation in childhood and adolescence: from Rome, via Boston, to Paris and ...? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:485–6.
 38. Morais MB, Souza DS, Aguirre ANC, Tahan S, Vitolo MR, Puccini RF. Critério diagnóstico de Roma III subestima a prevalência de constipação intestinal em lactentes. In: Congreso Ibero Latinoamericano de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología Pediátrica. 2015.
 39. Petrus NC, Schoemaker AF, van Hoek MW, Jansen L, Jansen-van der Weide MC, van Aalderen WM, et al. Remaining symptoms in half the children treated for milk allergy. *Eur J Pediatr.* 2015;174:759–65.
 40. Lins Md Horowitz MR, Silva GA, Motta ME. Oral food challenge test to confirm the diagnosis of cow's milk allergy. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:285–9.
 41. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, Bonci E, Cavataio F, Di Prima L, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis.* 2005;37:432–8.
 42. Forsyth BW, McCarthy PL, Leventhal JM. Problems of early infancy, formula changes, and mothers' beliefs about their infants. *J Pediatr.* 1985;106:1012–7.
 43. Polack FP, Khan N, Maisels MJ. Changing partners: the dance of infant formula changes. *Clin Pediatr.* 1999;38:703–8.
 44. Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatr.* 2007;96:1259–64.
 45. Akhnikh S, Engelberts AC, van Sleuwen BE, L'Hoir MP, Benninga MA. The excessively crying infant: etiology and treatment. *Pediatr Ann.* 2014;43:e60–75.
 46. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS Jr, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics.* 1954;14:421–34.
 47. Reijneveld SA, van der Wal MF, Brugman E, Sing RA, Verloove-Vanhorick SP. Infant crying and abuse. *Lancet.* 2004;364:1340–2.
 48. Yamada F, Fujiwara T. Prevalence of self-reported shaking and smothering and their associations with co-sleeping among 4-month-old infants in Japan. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:6485–93.
 49. Abaci FB, Gökçe S, Tuygun N, Karacan CD, Öner Ö. Psychosocial status and quality of life in mothers of infants with colic. *Turk J Pediatr.* 2013;55:391–5.
 50. Vik T, Grote V, Escibano J, Socha J, Verduci E, Fritsch M, et al. Infantile colic, prolonged crying, and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr.* 2009;98:1344–8.
 51. 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;107:1547–53.
 52. Freedman SB, Al-Harthy N, Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics.* 2009;123:841–8.
 53. Deal L, Gold BD, Gremse DA, Winter HS, Peters SB, Fraga PD, et al. Age specific questionnaires distinguish Gerd symptom frequency and severity in infants and young children: development and initial validation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:178–85.
 54. Marcon AC, Vieria MC, Morais MB. Conhecimentos do pediatra sobre o manejo do lactente que chora excessivamente nos primeiros meses de vida. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32:187–92.
 55. Soares AC, Freitas CL, Morais MB. Conhecimento e prática de pediatras brasileiros sobre a doença do refluxo gastroesofágico em lactentes. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33:12–8.
 56. den Hertog J, Leengoed EV, Kolk F, van den Broek L, Kramer E, Bakker EJ. The defecation pattern of healthy term infants up to the age of three months. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F465–70.
 57. Lemoh JN, Brooke OG. Frequency and weight of normal stools in infancy. *Arch Dis Child.* 1979;54:719–20.
 58. Weaver LT, Ewing G, Taylor LC. The bowel habit of milk-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;7:568–71.
 59. Corazziari E, Staiano A, Mieli E, Greco L. Bowel frequency and defecatory patterns in children: a prospective nationwide survey. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1101–6.
 60. Tunc VT, Camurdan AD, Ilhan MN, Sahin F, Beyazova U. Factors associated with defecation patterns in 0-24 month-old children. *Eur J Pediatr.* 2008;167:1357–62.
 61. Benjasuwantep B, Ruangdaraganon N. Bowel movements of normal Thai infants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009;40:530–7.
 62. Çamurdan AD, Beyazova U, Özkan S, Tunç VT. Defecation patterns of the infants mainly breastfed from birth till the 12th month: prospective cohort study. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25:S1–5.
 63. Hyams JS, Treem WR, Etienne NL, Weinerman H, MacGilpin D, Hine P, et al. Effect of infant formula on stool characteristics of young infants. *Pediatrics.* 1995;95:50–4.
 64. World Health Organization. The treatment of diarrhoea – A manual for physicians and other senior health workers (WHO/CAH/03.7). Geneva: World Health Organization; 2005.
 65. World Health Organization. Diarrhoea. Why children are still dying and what can be done? Unicef/WHO; 2009.
 66. Aguirre AN, Vitolo MR, Puccini RF, Morais MB. Constipação em lactentes: influência do tipo de aleitamento e da ingestão de fibra alimentar. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78:202–8.
 67. Chen IL, Gao WY, Johnson AP, Niak A, Troiani J, Korvick J, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:8–14.
 68. Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2003;143:219–23.

69. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2009;154:514–20.
70. Gieruszczak-Bialek D, Konarska Z, Skórka A, Vandenplas Y, Szajewska H. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2015;166:767–70.
71. Quitadamo P, Papadopoulou A, Wenzl T, Urbonas V, Kneepkens CM, Roman E, et al. European pediatricians' approach to children with gastroesophageal reflux symptoms: survey on the implementation of 2009 Naspghan-Espghan Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:505–9.
72. Sladkevicius E, Nagy E, Lack G, Guest JF. Resource implications and budget impact of managing cow' milk allergy in the UK. *J Med Econ.* 2010;13:119–28.
73. Taylor RR, Sladkevicius E, Panca M, Lack G, Guest JF. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolysed formula compared to an amino acid formula as first-line treatment for cow' milk allergy in the UK. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:240–9.
74. Savino F, Cresi F, Maccario S, Cavallo F, Dalmasso P, Fanaro S, et al. Minor feeding problems during the first months of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galacto-oligosaccharides. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;91:86–90.
75. Savino F, Maccario S, Castagno E, Cresi F, Cavallo F, Dalmasso P, et al. Advances in the management of digestive problems during the first months of life. *Acta Paediatr.* 2005;94:S120–4.
76. Berseth CL, Johnston WH, Stolz SI, Harris CL, Mitmesser SH. Clinical response to 2 commonly used switch formulas occurs within 1 day. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48:58–65.
77. Vandenplas Y, Cruchet S, Faure C, Lee HC, Di Lorenzo C, Staiano A, et al. When should we use partially hydrolysed formulae for frequent gastrointestinal symptoms and allergy prevention? *Acta Paediatr.* 2014;103:689–95.
78. Billeaud C, Guillet J, Sandler B. Gastric emptying in infants with or without gastro-oesophageal reflux according to the type of milk. *Eur J Clin Nutr.* 1990;44:577–83.
79. Garzi A, Messina M, Frati F, Carfagna L, Zagordo L, Belcastro M, et al. An extensively hydrolysed cow' milk formula improves clinical symptoms of gastroesophageal reflux and reduces the gastric emptying time in infants. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2002;30:36–41.
80. Moore DJ, Robb TA, Davidson GP. Breath hydrogen response to milk containing lactose in colic and noncolic infants. *J Pediatr.* 1988;113:979.
81. Miller JJ, McVeagh P, Fleet GH, Petocz P, Brand JC. Breath hydrogen excretion in infants with colic. *Arch Dis Child.* 1989;64:725–9.
82. Infante D, Segarra O, Luyer BL. Dietary treatment of colic caused by excess gas in infants: biochemical evidence. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2014–8.
83. Scholtens PA, Goossens DA, Staiano A. Stool characteristics of infants receiving short-chain galactooligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides: a review. *World J Gastroenterol.* 2014;20:13446–52.
84. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:291–5.
85. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006;91:814–9.
86. Ziegler E, Vanderhoof JA, Petschow B, Mitmesser SH, Stolz SI, Harris CL, et al. Term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics grow normally and have soft stools similar to those reported for breast infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:359–64.
87. Scalabrini DM, Mitmesser SH, Welling GW, Harris CL, Marunyez JD, Walker DC, et al. New prebiotic blend of polydextrose and galacto-oligosaccharides has a bifidogenic effect in young infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:343–52.
88. Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002. Disponível em: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf [acessado em 09/03/2016].
89. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–14.
90. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013;131:e550–8.
91. Thompson-Chagoyan OC, Fallani M, Maldonado J, Vieites JM, Khanna S, Edwards C, et al. Faecal microbiota and short-chain fatty acid levels in faeces from infants with cow' milk protein allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:325–32.
92. Melli LC, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, Solé D, de Morais MB. Intestinal microbiota and allergic diseases: a systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44:177–88.
93. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010;126:e526–33.
94. 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. *J Pediatr.* 2013;162:257–62.
95. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr.* 2015;166:74–8.
96. Collett S, de Gooyer T, Hiscock H, Tang M, Wake M. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013;167:1150–7.
97. 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;168:228–33.