PAPEL DA LACTASE NA CÓLICA INFANTIL: UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

ROLE OF LACTASE IN INFANTILE COLIC: AN EVIDENCED BASED REVIEW

Autores:
Soraia Azevedo Oliveira[1], Gabriel Cruz[2], Marta Duarte Gomes[3], Rita Cancela Nogueira[4], Miguel Costa[5]

RESUMO

Introdução: A cólica infantil é um distúrbio gastrointestinal funcional caracterizado por choro sem causa aparente com duração superior a três horas por dia, mais de três dias por semana durante pelo menos uma semana, num lactente saudável. A sua etiologia é desconhecida e existe uma multiplicidade de medidas terapêuticas, nenhuma com evidência científica comprovada. O objetivo deste trabalho é rever a evidência científica disponível acerca da eficácia da intervenção com lactase nas cólicas infantis.
Métodos: Pesquisa bibliográfica de artigos publicados nos últimos 20 anos, até 17 de julho 2020, utilizando os termos "Newborn OR Infant OR Pediatrics AND Colic AND Lactase" nas diferentes bases de dados de evidência na Medicina. Utilizou-se a *Strength of Recommendation Taxonomy* da *American Academy of Family Physicians* para classificação do nível de evidência e força de recomendação.
Resultados: Foram encontrados 39 artigos, tendo sido selecionados seis artigos para análise: três revisões sistemáticas, dois ensaios clínicos aleatorizados e uma norma de orientação clínica, todos com nível de evidência 2.
Discussão: Somente os ensaios clínicos demonstraram algum benefício na administração de lactase nas cólicas infantis, no entanto ambos apresentam algumas fragilidades nos métodos utilizados e por conseguinte pouca robustez na evidência apresentada. Os restantes estudos consideraram a evidência disponível inconsistente para suportar este tipo de terapêutica. Nenhum dos estudos reportou efeitos adversos, contudo são necessários mais ensaios para comprovar a eficácia da lactase nas cólicas infantis.
Conclusão: Não existe atualmente evidência científica que sustente o uso da lactase nas cólicas infantis, com força de recomendação B.

Palavras-chave: cólica infantil; lactase; lactente; pediatria

ABSTRACT

Introduction: Infantile colic is a functional gastrointestinal disorder defined by unexplained crying for longer than three hours per day, for three days per week during at least one week, in a healthy infant. Etiology is unknown and multiple therapeutic measures are proposed, but none with scientific established evidence. The aim of this work is to review the scientific evidence concerning intervention with lactase in infantile colic.
Methods: Bibliographic research of published articles in the last 20 years, until July 17th of 2020, using the terms "Newborn OR Infant OR Pediatrics AND Colic AND Lactase" on the different medicine evidence databases. Strength of Recommendation Taxonomy of American Academy of Family Physicians was used to categorized level of evidence and strength of recommendation.
Results: 39 articles were found, of which six were selected for analysis: three systematic reviews, two randomized controlled trials and one guideline, all with a level of evidence 2.
Discussion: Only the two randomized studies established some benefit with lactase administration for infantile colic, nonetheless both present some weaknesses in the methods used and therefore less strength in the evidence provided. The remainder studies considered the available evidence inconsistent to support this kind of therapeutic. None of the studies reported adverse effects, however, more trials are needed to confirm the efficacy of lactase in infantile colic.
Conclusion:There is currently no scientific evidence that supports the use of lactase in infantile colic, with a strength of evidence B.

Keywords: infantile colic; lactase; infant; pediatrics

---

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Escariz, ACeS Entre Douro e Vouga I – Feira/Arouca
2. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Vale do Vouga, ACeS Entre Douro e Vouga II – Aveiro Norte
3. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Terras de Santa Maria, ACeS Entre Douro e Vouga I – Feira/Arouca
4. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Fiães, ACeS Entre Douro e Vouga I – Feira/Arouca
5. Assistente Hospitalar Graduado de Pediatria, Centro Hospitalar entre Douro e Vouga

INTRODUÇÃO

A definição de cólica infantil tem evoluído desde 1954 em função dos autores, tendo sido classificada por *Drossman* em 2016 como um distúrbio gastrointestinal funcional nos critérios de ROME IV. O diagnóstico faz-se mediante choro, irritabilidade ou agitação sem causa aparente que dure mais de três horas por dia, mais de três dias por semana durante pelo menos uma semana, num lactente que não apresente febre, doença ou alterações do desenvolvimento.[1,2] Trata-se de um diagnóstico de exclusão, benigno, cuja sintomatologia pode iniciar-se desde as duas semanas de vida e costuma resolver espontaneamente antes dos 5 meses.[2,3]

A prevalência global está estimada em cerca de 20%,[4] mas é sujeita a grande variabilidade dependendo da definição escolhida, do tipo de estudo realizado e dos métodos utilizados, mas também da população analisada ou da perceção parental da duração do choro.[5]

A sua etiologia é desconhecida e provavelmente multifatorial. São sugeridos fatores psicossociais, como ansiedade e insegurança parental, tensões familiares ou perturbações comportamentais do lactente, mas também fatores biológicos para a sua génese. Nestes últimos destacam-se o défice transitório de lactase com consequente aumento da produção de hidrogénio e desconforto abdominal, o modelo imunológico de reatividade a determinados alergénios, como a proteína do leite de vaca, e alterações na flora intestinal, nomeadamente níveis aumentados de bactérias anaeróbias. É ainda proposta a hipótese de se tratar de uma manifestação fisiológica da imaturidade do sistema nervoso.[1,2,4-6]

Pela sua apresentação, as cólicas são uma fonte importante de ansiedade e frustração para os cuidadores, impactando negativamente a qualidade de vida dos mesmos e podendo comprometer o vínculo entre pais e lactente. São também um motivo recorrente de procura pelos cuidados de saúde pelo que carecem de medidas eficazes do seu controlo.[3,5]

A variedade das etiologias propostas gere uma multiplicidade de medidas terapêuticas sejam elas farmacológicas, dietéticas, comportamentais ou alternativas, todas elas com evidência científica limitada pelo que não existe consenso na gestão desta entidade.[2,6]

A suplementação com lactase, enzima endógena do sistema digestivo, apresenta-se como uma medida segura e de administração fácil com potencialidade na redução dos sintomas associados à cólica infantil.[7,8] Face ao exposto, e com base na evidência científica disponível, o objetivo deste trabalho consiste em averiguar, na população de lactentes que padecem de cólica infantil, o efeito da administração de lactase na resolução dos sintomas causados por este distúrbio, quando comparada com outras intervenções terapêuticas.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de todos os artigos publicados em português ou inglês nos últimos 20 anos, até 17 de julho 2020, que correspondessem à associação de termos *Medical Subject Headings (MeSH) "(Newborn* OR *Infant* OR *Pediatrics)* AND *Colic AND Lactase*". Pesquisaram-se meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e normas de orientação clínica (NOC).

As bases de dados utilizadas foram as seguintes: *MEDLINE/PubMed, The Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Clinical Practice Guidelines*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE), *Bandolier*, BMJ *Evidence-Based Medicine*, bem como referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Como critérios de inclusão definiu-se uma população constituída por lactentes até 6 meses de idade que sofressem de cólicas e tivessem sido submetidos a uma intervenção com administração de lactase em comparação com outros tipos de terapêuticas. O desfecho de interesse era a melhoria da sintomatologia. Excluíram-se os estudos que não cumprissem os critérios de inclusão definidos, artigos duplicados, artigos de opinião, revisões clássicas de tema, relatos de caso, notas de editor ou sumários e notícias de sítios da *internet.* Excluíram-se igualmente estudos incluídos nas RS ou MA selecionadas ou artigos redigidos noutras línguas que não português ou inglês.

Para classificação do nível de evidência (NE) e força de recomendação (FR) dos estudos utilizou-se a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians.*

RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica realizada resultou um total de 39 artigos. Após leitura do título e resumo foram excluídos 27 artigos, dos quais 12 duplicados, e após leitura integral foram excluídos outros seis, um artigo de opinião, quatro revisões clássicas e um ECA incluído numa RS selecionada para revisão. Selecionaram-se assim seis artigos para análise: três

RS, dois ECA e uma NOC. O organigrama da seleção dos artigos encontra-se na Figura 1 e as características dos diferentes estudos selecionados para revisão nos Quadros I, II e III.

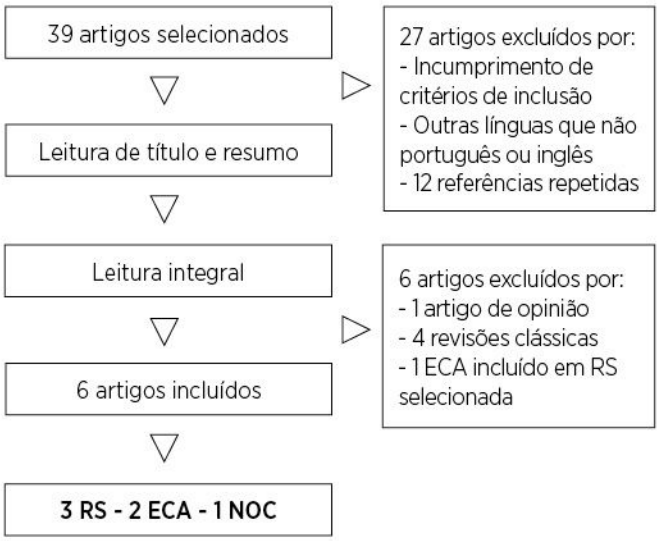

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.
Legenda: ECA – ensaios clínicos aleatorizados e controlados; NOC – norma de orientação clínica; RS – revisão sistemática.

Com a sua RS, *Gordon* e colaboradores analisaram estudos que avaliassem os efeitos de intervenções dietéticas, isoladas ou combinadas, em lactentes de menos de quatro meses com cólicas quando comparadas com outras intervenções ou placebo. Os resultados foram reportados com a duração do choro como desfecho primário e outros desfechos secundários. Dos 15 ECA analisados, apenas três reportaram os efeitos de adição de lactase à dieta, correspondendo a uma população de 138 lactentes. Nenhum deles permitiu tirar conclusões robustas quanto aos diferentes desfechos, no entanto não foram verificados efeitos adversos à administração de lactase.

Com premissas semelhantes, *Harb* e colaboradores pretenderam rever a evidência disponível quanto ao efeito de diferentes intervenções nas cólicas de lactentes com menos de seis meses de idade e amamentação exclusivamente materna ou mista. Para tal, foram avaliadas as alterações na duração do choro e a redução da sintomatologia em 17 ECA. Destes, apenas um focou os efeitos de administração de lactase, não tendo demonstrado evidência suficiente que substanciasse o seu uso nas cólicas.

Quadro I. Revisões sistemáticas.

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Gordon et al. (2018)	15 ECA (*n* = 1121) - Lactentes com cólicas entre os 2 e 16 meses. Desfecho de interesse: **3 ECA** (*n* = 138)	Adição de lactase ao leite habitual *vs* placebo: - 4 gotas no leite materno ou 2 gotas no leite de fórmula; - 3 gotas no leite administrado; - 6 gotas de administração oral.	**Inconclusivos** quanto aos efeitos terapêuticos. **Nenhuns efeitos adversos** à administração de lactase reportados.	2
Harb et al. (2018)	17 ECA - Lactentes < 6 meses com cólicas alimentados com leite materno ou misto. Desfecho de interesse: **1 ECA** (*n* = 53) - Lactentes entre os 3 e 13 meses.	Adição de lactase ao leite habitual *vs* placebo durante 10 dias: - 4 gotas no leite materno ou 2 gotas no leite de fórmula.	**Evidência insuficiente** da lactase como tratamento.	2
Hall et al. (2011)	19 ECA + 2 RS - Lactentes com cólicas Desfecho de interesse: **2 ECA**	Administração de lactase. Doses não especificadas.	**Redução não significativa do tempo de choro** em: - 22,4% num dos ensaios; - 225 ± 22 minutos com lactase (*vs* 185 ± 25 minutos com placebo) no outro. **Resultados considerados inconsistentes.** **Nenhuns efeitos adversos** reportados.	2

Legenda: ECA – Ensaio clínico aleatorizado; *n* – número; NE – Nível de evidência; *RS* – revisão sistemática; *vs* – *versus.*

Quadro II. Ensaios clínicos aleatorizados.

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Ahmed et al. (2018)	Lactentes dos 0 aos 6 meses com cólicas (*n* = 156). Duração do estudo: duas semanas. 104 completaram o estudo.	**Lactase** *vs* **placebo** Proporção 1:1 Administração antes de cada mamada: - 5 gotas de leite materno; - 1 gota por cada 28,4 mL (1 onça) de leite de fórmula. Três momentos de avaliação: - inicial; - fim da 1ª semana; - fim da 2ª semana.	**Duração do choro** Categorizada como melhorada (< 3 horas/dia) ou não melhorada (≥ 3 horas/dia). Redução estatisticamente significativa (p < 0,05) ao fim de uma e duas semanas no grupo da lactase. Com lactase: - 1ª semana: 86,5% (*vs* 65%) (p = 0,012); - 2ª semana: 86,5% (*vs* 60%) (p = 0,002). Nota: Estudo financiado pela farmacêutica que comercializa a formulação de lactase utilizada.	2
Vandenplas et al. (2017)	Lactentes das 3 às 16 semanas com cólicas (*n* = 46). Duração do estudo: 10 dias.	**APT198K** (xiloglucano + *L. reuteri* SGL01 + *B. brevis* SGB01): - 10 gotas duas vezes por dia. *vs* **Lactase:** - 4 gotas no leite materno ou 2 gotas no leite de fórmula a cada mamada. Proporção 1:1 Três momentos de avaliação: - inicial – pré-intervenção; - dia 6; - dia 11.	**Choro:** - Duração de cada episódio: redução estatisticamente significativa nos dois grupos (p = 0,033); duração ao 11º dia significativamente inferior no grupo da APT198K (p = 0,008). - Duração diária total e número de episódios por dia: reduzidos em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre ambos. **Sintomas intestinais, tensão abdominal, rubor facial e alterações posturais:** Melhoria em ambos os grupos, significativamente superior no grupo da APT198K ao 6º dia, mas sem diferença significativa entre grupos ao 11º dia.	2

Legenda: ECA – Ensaio clínico aleatorizado; *n* – número; NE – Nível de evidência; *RS* – revisão sistemática; *vs* – *versus*.

Quadro III. Norma de orientação clínica.

Referência	País	Recomendação
Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee – Practice Point (2011)	Canadá	A evidência **não suporta o uso de lactase** no tratamento das cólicas. Nota: É importante enfatizar que o défice congénito de lactase é raro.

Na última RS selecionada, *Hall* e colaboradores debruçaram-se sobre as terapêuticas médicas e convencionais para a cólica infantil. Compilaram um total de 19 ECA e duas RS, dos quais dois ECA relacionavam-se com o papel da lactase na cólica infantil. Foi reportada uma diminuição não significativa de 22,4% na duração do choro num dos ensaios e uma redução do tempo de choro de 225 ± 22 minutos com administração de lactase contra 185 ± 25 minutos com placebo no outro. Estes resultados foram considerados inconsistentes para suportar o uso de lactase na cólica infantil, mas não se evidenciaram efeitos adversos.

A estas RS foi atribuída um NE 2.

No seu ECA *Ahmed* e colaboradores pretenderam verificar a eficácia da lactase nas cólicas com um estudo prospetivo, randomizado e duplo-cego com duração de duas semanas que envolveu 156 lactentes com idades compreendidas entre zero e seis meses. Estes foram distribuídos entre grupo de intervenção com lactase e grupo controlo com placebo numa proporção de 1:1. Os cuidadores foram instruídos a administrar o preparado antes de cada refeição na forma de cinco gotas com o leite materno ou uma gota por cada 28,4 mL (1 onça) de leite de fórmula. Nos 104 lactentes que concluíram o estudo, observou-se uma redução no tempo de choro em 45 (86,5%) no grupo da lactase contra 34 (65,0%) (p = 0,012) no grupo controlo ao fim da primeira semana. No fim da segunda semana, estes números eram de 45 (86,5%) lactentes no grupo da lactase contra 31 (60,0%) (p = 0,002) no grupo controlo. Os autores admitem uma percentagem importante de lactentes em que não se observou melhoria, atribuindo este fator a outras etiologias da cólica.

Vandenplas e colaboradores desenvolveram um ECA com o intuito de averiguar a eficácia e segurança do suplemento APT198K, composto por xiloglucano 0,6 g/10 ml com *Lactobacillus reuteri* SGL01 100 × 109 unidades formadoras de colónias (UFC)/g e *Bifidobacterium brevis* SGB01 100 × 109 UFC/g inativados pelo calor, quando comparado com a lactase

como primeira linha de tratamento na cólica infantil. Desenharam um estudo aberto, multicêntrico, randomizado, com grupos paralelos de proporção 1:1 para o qual foram selecionados 46 lactentes com cólicas entre as 3 e 16 semanas de vida que receberam uma das duas terapêuticas. As doses administradas foram de 10 gotas de APT198K duas vezes por dia ou lactase a cada mamada (4 gotas no leite materno ou 2 gotas no leite de fórmula) durante um período de 10 dias. Existiram três momentos de avaliação, prévio ao estudo, ao 6º e 11º dias de intervenção e foram avaliados os desfechos de choro (duração de cada episódio, duração total e número de episódios por dia), sintomas intestinais (inchaço e flatulência), tensão dos músculos abdominais, rubor facial, alterações posturais e efeitos adversos. No termo do estudo existiu uma redução estatisticamente significativa na duração de cada episódio de choro em ambos os grupos (p = 0,033), sendo esta significativamente inferior no grupo APT198K (p = 0,008) ao 11º dia. A duração diária total e o número de episódios de choro por dia diminuíram em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre ambos. Houve melhoria dos restantes sintomas nos dois grupos, tendo o grupo APT198K apresentado melhorias significativamente superiores ao 6º dia, mas que não se verificaram para lá desse momento de avaliação, à exceção dos sintomas intestinais e alterações posturais. O único efeito adverso foi um episódio isolado de vómito num dos lactentes do grupo APT198K.

A *Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee*, no seu *Practice Point* reviu o papel das diferentes intervenções dietéticas nas cólicas infantis. Dos diferentes estudos referidos, concluiu que a evidência disponível não suporta o uso de lactase no tratamento das cólicas infantis e enfatiza o facto do défice congénito de lactase ser raro. Concluiu ainda que as diferentes modificações dietéticas apenas reduzem as cólicas em alguns lactentes e consequentemente devem ser evitadas na maioria, reforçando que a evidência disponível é inconsistente e os estudos que a sustentam pouco robustos.

DISCUSSÃO

Face à informação recolhida com os diferentes estudos apresentados, verifica-se que existe uma limitação intrínseca à evidência apresentada. Todas as RS e a NOC partilham bibliografia comum e um número limitado de estudos que reportam efeitos da lactase nas cólicas infantis. São referidos sistematicamente três ECA, *Miller* (1990), *Kearney* (1998) e *Kanabar* (2001) que, para além de uma data de publicação na sua maioria superior a 20 anos, apresentam de igual forma um rigor metodológico discutível. Esta redundância de referências afigura-se como uma limitação suplementar que reforça a ausência de robustez para suportar o uso de lactase nas cólicas dos lactentes.

Ahmed e colaboradores demonstraram vantagem no uso de lactase para a redução do tempo de choro nas cólicas em lactentes comparativamente ao uso de placebo. No entanto, a informação transmitida não permite a reprodutibilidade dos resultados por existirem algumas omissões nos métodos utilizados. Foi utilizado um questionário para calcular o tempo de choro, contudo não é detalhado a que intervalo de tempo corresponde essa avaliação. Por outro lado, apesar desta variável ter aparentemente sido colhida de forma quantitativa, foi apresentada de forma qualitativa (choro melhorado ou não melhorado), não sendo possível verificar a extensão do efeito da intervenção. Embora não tenham sido declarados conflitos de interesse, este ECA foi financiado pela farmacêutica que comercializa a formulação de lactase utilizada no estudo.

O ECA realizado por *Vandenplas* e colaboradores evidenciou uma redução significativa da duração de cada episódio de choro com o uso de lactase. Ao utilizar a lactase para comparar a eficácia e segurança do suplemento APT198K, os autores reconhecem o possível benefício terapêutico da lactase como intervenção nas cólicas infantis. No entanto, enfatizam que este está limitado a lactentes com défice transitório de lactase e os resultados demonstraram melhorias mais importantes com o uso de APT198K. É também relevante o conhecimento prévio da substância administrada pelos cuidadores, pelo que não se pode excluir viés no registo da sintomatologia.

Ambos os ECA têm como limitações a pequena amostragem, a curta duração dos estudos e a subjetividade na recolha da sintomatologia associada às cólicas. Estas limitações, também demonstradas nas RS selecionadas, e o número reduzido de estudos sobre este tema evidenciam a necessidade de serem realizados mais ensaios, de maiores dimensões e metodologia rigorosa para comprovar os efeitos da lactase nas cólicas infantis. Apesar desta indeterminação, todos os estudos selecionados enfatizaram a inocuidade da intervenção com lactase em lactentes.

Por fim, independentemente da etiologia, um aspeto central na gestão deste distúrbio deve ser a tranquilização e apoio aos cuidadores com intuito de minimizar o impacto negativo que pode ter nas famílias.[3,9]

CONCLUSÃO

Apesar da terapêutica com lactase se apresentar como uma intervenção segura, não existe atualmente evidência científica que sustente o seu uso nas cólicas infantis (FR B).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, Lingua C, Moja L, Banks SS, *et* al. Dietary modifications for infantile colic. Cochrane Database *Syst Rev.* 2018;10:CD011029.

2- Vandenplas Y, Bacarea A, Marusteri M, Bacarea V, Constantin M, Manolache M. Efficacy and safety of APT198K for the treatment of infantile colic: a pilot study. *J Comp Eff Res.* 2017;6(2):137-44.

3- Management of infantile colic. *Drug Ther Bull.* 2013;51(1):6-9.

4- Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):668-86.

5- Indrio F, Dargenio VN, Giordano P, Francavilla R. Preventing and Treating Colic. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:49-56.

6- Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(2):128-37.

7- Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet.* 2001;14(5):359-63.

8- Ahmed M, Billoo AG, Iqbal K, Memon A. Clinical Efficacy Of Lactase Enzyme Supplement In Infant Colic: A Randomised Controlled Trial. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(12):1744-7.

9- Critch J. Infantile colic: Is there a role for dietary interventions? *Paediatr Child Health.* 2011;16(1):47-9.

CONFLITOS DE INTERESSE:
Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:
Soraia Raquel Azevedo Oliveira
azevedooliveirasoraia@gmail.com

RECEBIDO: 24 de novembro de 2020 | ACEITE: 02 de março de 2021