

Joana Alexandra Fontes Oliveira

Intolerância à Lactose



Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Joana Alexandra Fontes Oliveira

Intolerância à Lactose



Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Joana Alexandra Fontes Oliveira

Intolerância à Lactose

Atesto a originalidade do trabalho

(Joana Alexandra Fontes Oliveira)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Ana Rita Castro

Resumo

A intolerância à lactose é uma patologia que tem sido amplamente estudada. A lactose é o açúcar do leite que é hidrolisada pela enzima lactase, no intestino delgado. Pessoas com intolerância à lactose apresentam dificuldade em digerir a lactose devido a uma quantidade inadequada da enzima lactase. A dificuldade de absorção da lactose pode ser de três tipos: primária, secundária e congênita. A intolerância à lactose apresenta sintomatologia típica e uma vez diagnosticada, o tratamento deve ser imediatamente estabelecido. O tratamento mais comum para pacientes com intolerância à lactose envolve a retirada total ou parcial da lactose, a reposição enzimática com lactase exógena e/ou o uso de probióticos. O consumo de produtos lácteos sem lactose é de extrema importância nutricional, uma vez que surge a necessidade de restabelecer nutrientes, vitaminas e minerais que estes possuem, de forma a garantir os valores nutricionais mais adequados.

Este trabalho de revisão científica surge com o objetivo de contribuir para um conhecimento amplo acerca da intolerância à lactose, desde o estudo dos diferentes tipos de intolerância, ao estudo da epidemiologia, do conhecimento do quadro clínico, do diagnóstico prévio e do tratamento.

Palavras-chave: Lactose. Intolerância à lactose. Probióticos. Nutrição.

Abstract

Lactose intolerance is a condition with a variable prevalence studied worldwide. Lactose is a sugar found in milk and hydrolyzed by the enzyme lactase in the small intestine. People with lactose intolerance have difficulty to digest lactose due to an inadequate amount of the enzyme lactase. There are three types of lactose intolerance regarding the lactose absorption difficulties: primary, secondary, and congenital. Lactose intolerance presents common symptoms, and once diagnosed, treatment should be immediately established. The most common treatment for patients with lactose intolerance consists in changing the diet to total or partially avoid foods that contain lactose, enzymatic supplements with exogenous lactase and/or the use of probiotics. The consumption of dairy lactose-free products is especially important due to their nutritional content, since there is a need to ensure the appropriate intake of nutrients, vitamins, and minerals.

With this work we intend to contribute to a comprehensive knowledge of lactose intolerance, including the study of the epidemiology, the clinical presentation and different types of intolerance, diagnosis, and treatment.

Keywords: Lactose. Lactose intolerance. Probiotics. Nutrition.

Agradecimentos

O caminho percorrido ao longo dos dois anos curriculares, revelou-se de grande relevância para o meu crescimento intelectual, profissional e pessoal, já que permitiu consolidar conhecimentos previamente adquiridos e mais que isso, alcançar novas aprendizagens, pelas experiências e vivências proporcionadas, assim como pela realização deste projeto final.

Por tal motivo, quero aqui prestar os meus mais sinceros agradecimentos, à Professora Ana Rita Castro, por todo o apoio, auxílio, paciência e dedicação sentida ao longo destas semanas de acompanhamento à realização deste projeto, na ânsia de me transmitir todos os seus conhecimentos e estratégias indispensáveis à realização do mesmo. Agradeço também a exigência incutida, que me conduziu a evoluir e desenvolver novas competências.

À Diretora Técnica da instituição onde trabalho, Dra. Catarina Norte Silva, presto na mesma linha, um grandíssimo agradecimento por toda a disponibilidade, flexibilidade e força transmitida, bem como pelo apoio diário e incentivo crucial na aposta da minha formação.

Um apreço especial à minha colega Patrícia Carvalho “BFC”, por me ter dado confiança para entrar de cabeça neste desafio. A todos os meus colegas de curso e particularmente às minhas colegas e hoje em dia amigas, Rita, Cris e Sara, que foram o meu pilar desde o início desta aventura, um sincero OBRIGADA. Equipa que ganha não mexe!

Aos meus pais e familiares, ao meu namorado Diogo Vieira, aos meus amigos de sempre e para sempre, agradeço toda a força, fidelidade, carinho e apoio incondicional prestado, ressalvando o facto de sempre terem confiado em mim e nunca, de forma alguma, me terem deixado desistir.

À minha Avó Lina, pelo apoio necessário, pelos estímulos positivos, pelas palavras de ânimo e encorajamento nas alturas mais difíceis. Por ser um exemplo de vida e garra e por me transmitir ao longo da vida todos esses ideais.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade Fernando Pessoa (UFP), agradeço por proporcionar a todos os seus alunos esta oportunidade de formação e

Intolerância à Lactose – Consequências e Alternativas

aprendizagem, que se revela ser o mestrado em Ciências Farmacêuticas, o qual se traduz numa parte essencial, de um plano curricular rumo ao crescimento e sucesso profissional.

Índice Geral

Resumo	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
Índice Geral	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Abreviaturas.....	viii
I. Introdução.....	1
a. Enquadramento e Objetivos	1
b. Metodologia	3
II. Desenvolvimento	5
a. Conceitos gerais	5
b. Epidemiologia	6
c. Absorção intestinal da lactose	6
d. Tipos de intolerância	9
e. Quadro clínico	10
f. Diagnóstico.....	12
Teste de Hidrogénio Expirado.....	13
Biópsia da Mucosa Intestinal.....	13
Curva Glicémica.....	14

Intolerância à Lactose – Consequências e Alternativas

Genotipagem.....	14
Outros métodos.....	14
g. Diagnóstico Diferencial.....	15
h. Consequências.....	16
Alterações no microbioma em Intolerantes à Lactose.....	18
i. Tratamento	18
Exclusão da lactose e sua reposição gradual	19
Reposição enzimática com LAC exógena	22
Terapêutica com Rifamixina	23
Uso de probióticos	23
Fármacos Comercializados contendo Probióticos.....	25
Kefir.....	26
Produtos lácteos sem lactose	27
Conclusão	30
Referências Bibliográficas.....	31

Índice de Figuras

Figura 1- A enzima LAC hidrolisa a lactose em glicose e galactose, dois monossacarídeos que são posteriormente absorvidos para a corrente sanguínea. Adaptado de: (Lomer et al., 2008).....	8
--	---

Índice de Tabelas

Tabela 1- Sintomas de intolerância à lactose. Adaptado de: (Matthews <i>et al.</i> , 2005)....	12
Tabela 2- Composição nutricional do Leite. Adaptado de: (DGS, 2020)	16
Tabela 3 - Percentagem do conteúdo de lactose no leite, produtos lácteos e alguns produtos manufaturados. Adaptado de: (Mattar et al., 2012).....	20
Tabela 4- Exemplos de fármacos comercializados, contendo probióticos. Adaptado de:(Amaral et al., 2014).....	25

Abreviaturas

APLV- Alergia à proteína do leite de vaca

DC- Doença de Crohn

DGS- Direção Geral da Saúde

CG- Complexo de Golgi

GI - Gastrointestinal

GLU- Glucose

GLA- Galactose

LAC- Lactase

PCR- Reação em Cadeia Polimerase

RCUI- Ulcerativa Idiopática (RCUI)

UFP- Universidade Fernando Pessoa

I. Introdução

a. Enquadramento e Objetivos

No decorrer do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade Fernando Pessoa, integra-se a realização de um trabalho final que envolve a temática intolerância à lactose, suas consequências e alternativas nutricionais, com o propósito de cumprir os requisitos necessários à obtenção de grau de mestre em Ciências Farmacêuticas. De forma a culminar esta etapa, realizou-se este trabalho, onde foi efetuada uma revisão bibliográfica com o objetivo primordial de analisar a evidência e consequências da intolerância à lactose, bem como aferir sobre a importância da nutrição em situações de intolerância.

A escolha deste tema teve como base a relevância. Após várias pesquisas verificou-se um elevado número de incidência de pessoas intolerantes à lactose (Bayless *et al.*, 2017). O facto de se tratar de um tema sempre atual e de ser uma profissional da saúde, despertou-me o interesse de desenvolver o tema, aproveitando para o estudar melhor e assim obter maiores conhecimentos sobre o assunto.

A lactose é o principal hidrato de carbono do leite e está presente no leite de mamíferos (da Silva, 2017). A importância nutricional da lactose para os adultos não é crucial, no entanto, para as crianças é a principal fonte energética no primeiro ano de vida.

A incapacidade de digerir a lactose de forma adequada causa intolerância, que é traduzida pela deficiência de uma enzima no nosso organismo, a lactase (LAC). A deficiência ou ausência da LAC poderá resultar na impossibilidade de ingerir lactose o que levará à suspensão parcial ou total do leite de vaca. Desta forma, os principais objetivos desta dissertação consistem em:

1. Analisar as causas e consequências da intolerância à lactose;
2. Aferir sobre o conceito de hipolactasia e tipos de hipolactasia;
3. Perceber quais as principais e consequências da hipolactasia;
4. Aprofundar o tratamento da intolerância à lactose;

Intolerância à Lactose – Consequências e Alternativas

5. Conferir alternativas alimentares e a importância da nutrição em situações desta intolerância alimentar.

b. Metodologia

O projeto a desenvolver resume-se a uma revisão bibliográfica sobre a intolerância à lactose, focando-se especialmente no conceito de intolerância, nas consequências e alternativas nutricionais. Trata-se de uma pesquisa descritiva, uma vez que se pretende registar, analisar e correlacionar factos e fenómenos acerca do tema selecionado.

Para a realização deste projeto analisou-se artigos científicos, revisões sistemáticas, dissertações, teses e abstrats de congressos em bases de dados específicas, nomeadamente a Pubmed, Scielo, Medline e Web of Knowledge. A recolha bibliográfica foi efetuada entre os meses de novembro de 2019 e outubro de 2020. De forma a restringir a pesquisa foram utilizadas palavras-chave relacionadas com o tema, tais como lactose (*lactose*) intolerância à lactose (*lactose intolerance*), hipolactasia (*hypolactasia*), alimentação (*alimentation*), probióticos (*probiotics*) e nutrição (*nutrition*) sendo considerados artigos científicos publicados até à data.

Foram utilizados operadores booleanos sempre que necessário para otimizar a pesquisa. É de salientar que foram seguidos os pressupostos da declaração PRISMA para a realização de revisões sistemáticas, recorrendo-se a um sistema de categorização, de forma a analisar e comparar os artigos existentes acerca do tema trabalhado, de forma mais eficaz.

Para a definição do corpo documental efetuou-se inicialmente uma análise dos resumos. Posteriormente, os artigos selecionados foram analisados individualmente e na íntegra, eliminando registos duplicados e artigos fora do âmbito da pesquisa.

Devido à quantidade de artigos encontrados na pesquisa, estabeleceram-se critérios de inclusão e exclusão para seleção, sendo eles:

Critérios de Inclusão:

- Artigos publicados há menos de 20 anos;
- Artigos que relatassem apenas a intolerância à lactose e não outro tipo de intolerâncias;
- Artigos redigidos em Português, Espanhol e Inglês;
- Artigos que proferissem consequências da intolerância à lactose;

Intolerância à Lactose – Consequências e Alternativas

- Artigos que decretassem alternativas nutricionais para intolerantes à lactose;

Critérios de Exclusão:

- Artigos publicados há mais de 20 anos;
- Artigos que relatassem outro tipo de intolerâncias alimentares;
- Artigos redigidos em língua que não as mencionadas anteriormente;
- Artigos que enunciassem informação supérflua acerca da lactose;
- Artigos que decretassem alternativas nutricionais para outro tipo de intolerância.

II. Desenvolvimento

a. Conceitos gerais

A lactose é o principal hidrato de carbono presente no leite e nos seus derivados. É constituída por dois monossacarídeos, a glicose e a galactose, sendo um dissacarídeo, unidos por ligações β -1,4 (galactose β -1,4 glucose) (Romero-Velarde *et al.*, 2019). Este hidrato de carbono é pouco solúvel em água (170 g / L a 15° C), unicamente presente no leite de mamíferos e seis vezes menos doce que a sacarose (Ugidos-Rodríguez *et al.*, 2018).

A lactose sofre hidrólise pela enzima β -galactosidase ou LAC, que quebra os monossacarídeos de forma e estes serem absorvidos na corrente sanguínea. O local onde a LAC é encontrada em maior quantidade é no intestino delgado, mais precisamente no jejuno (da Silva, 2017).

A hipolactasia, conhecida mais popularmente por intolerância à lactose expressa-se como uma diminuição ou falta da enzima LAC. São identificados sintomas de hipolactasia: diarreia, náuseas, vômitos, dores abdominais e inchaço (Health, 2010). Ao acumular-se no intestino, a lactose é fermentada pelos microrganismos presentes na flora intestinal, causando gases como metano, hidrogénio e dióxido de carbono que trazem como consequência flatulências, distensão e cólicas abdominais. O ácido láctico produzido pelos microrganismos é osmoticamente ativo, o que atrai a água para o intestino culminando em diarreia (da Silva, 2017).

A má absorção de lactose e intolerância, apesar de serem termos frequentemente confundidos, são situações distintas. A má absorção refere-se a uma digestão ineficiente da lactose devido a uma diminuição da expressão da LAC ou da diminuição da sua actividade, enquanto intolerância à lactose, ou hipolactasia refere-se à existência de alterações gastrointestinais devidas à má absorção da lactose (Misselwitz *et al.*, 2019).

A intolerância à lactose pode ser descrita por três tipos: congénita, primária ou genética e secundária ou adquirida. Na congénita, ocorre um problema genético raro onde a criança nasce sem a capacidade de produzir LAC. A intolerância à lactose primária é a mais frequente e ocorre de forma natural devido à diminuição da produção da LAC com

o avanço da idade. A intolerância à lactose secundária ou adquirida ocorre devido à diminuição enzimática causada por doenças intestinais sendo as mais destacáveis rotavírus, infecções intestinais bacterianas e por protozoários, como giardia e ameba (Hodges *et al.*, 2019).

b. Epidemiologia

A nível internacional estima-se que 65% da população mundial seja intolerante à lactose (Bayless *et al.*, 2017). A intolerância à lactose tem uma prevalência mais alta em pacientes com síndrome do intestino irritável com diarreia predominante do que em indivíduos saudáveis. (Suchy *et al.*, 2010a)

Dados demográficos correlacionam a raça, o sexo e a idade. Indivíduos com diferentes raças são afetados pela intolerância à lactose, existindo uma maior prevalência nos asiáticos, africanos e sul-americanos, o que poderá ser explicado por diferentes culturas e hábitos alimentares ao longo dos tempos (Bayless *et al.*, 2017). Quanto ao sexo, indivíduos do sexo masculino e feminino são igualmente afetados pela intolerância à lactose. No entanto, das mulheres adultas que são intolerantes à lactose, 44% recuperam a capacidade de digerir a lactose durante a gravidez. A explicação para este facto reside, provavelmente, pelo trânsito intestinal ser lento e pela adaptação bacteriana durante a gravidez (Suchy *et al.*, 2010a).

Existe pouca informação disponível sobre a prevalência de intolerância à lactose nas crianças de idade compreendida entre 1 a 5 anos. No entanto, a intolerância primária à lactose neste grupo é estimada em 0-17,9%, enquanto que para a intolerância secundária à lactose é estimada entre 0-19% (Suchy *et al.*, 2010b)

Entre os adultos, a idade com mais intolerância à lactose é na faixa etária entre os 20 a 40 anos (Bayless *et al.*, 2017)

c. Absorção intestinal da lactose

O leite contém um tipo específico de açúcar: a lactose. A lactose é um dissacarídeo encontrado apenas em leite de mamíferos e seus derivados, pois é sintetizado do

complexo de Golgi de células epiteliais da glândula mamária (Ugidos-Rodríguez et al., 2018) e em algumas espécies de plantas extremamente raras (Brüssow, 2013).

As células das glândulas mamárias produzem a lactose por condensação, entre a glicose e a galactose, por ação da enzima lactose sintetase. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

O metabolismo da lactose apresenta algumas peculiaridades interessantes, do ponto de vista bioquímico. A galactosiltransferase humana (subunidade A da lactose sintetase não possui afinidade suficiente, precisando da subunidade B para que a enzima admita a glicose. Em mulheres que apresentam intolerância, existe a necessidade de ajustes hormonais (aumento da prolactina e diminuição da progesterona) para permitir a síntese de lactose (Brüssow, 2013).

A digestão da lactose precisa da LAC que pode ser encontrada na superfície apical dos enterócitos, mais precisamente nas extremidades das microvilosidades intestinais, designada bordadura em escova, e é expressa em maior quantidade a nível do jejuno médio (onde a concentração bacteriana é baixa e, portanto, pouca fermentação ocorre). A LAC é responsável pela clivagem da molécula de lactose nos seus dois monossacarídeos, que, após digestão, são rapidamente absorvidos pelos enterócitos, através do transportador de sódio dependente da glucose SGLUT1 (Figura 1) (Lomer et al., 2008; Campbell et al., 2010).

A glicose é usada como fonte de energia, enquanto a galactose faz parte da composição de várias glicoproteínas e glicolipídios, nomeadamente os glicosfingolipídios, desempenhando desta forma as suas funções no organismo, a nível do desenvolvimento do sistema nervoso (Schengrund, 2015).

A N-acetilgalactosamina, derivado da galactose, participa na biossíntese de gangliosídeos, sendo estes, através da sua ligação em vias específicas de transdução, responsáveis por processos celulares. A ingestão de prébióticos, os galactooligosacarídeos são benéficos para a microflora intestinal, uma vez que

contribuem para a estimulação da atividade e também para o crescimento das bactérias existentes no cólon (Wang and Brand-Miller, 2003; Silk *et al.*, 2009).

No caso de deficiência ou diminuição da expressão de LAC, o dissacarídeo não é digerido adequadamente (má digestão da lactose) e, portanto, não pode ser absorvido, resultando em má absorção de lactose, ou intolerância à lactose. A lactose quando não é completamente absorvida é fermentado por diversas bactérias do trato gastrointestinal (GI) (Lomer *et al.*, 2008), ocorrendo no lúmen intestinal um aumento da pressão osmótica, retendo água e aumentando o trânsito intestinal. Este procedimento origina a produção de gases e ácidos gordos e, simultaneamente, promove o desenvolvimento de sintomas característicos, nomeadamente diarreia, inchaço, náuseas, flatulência e dor abdominal, comprometendo desta forma, a absorção de vários nutrientes, nomeadamente de cálcio, pelo organismo (Mattar *et al.*, 2012).

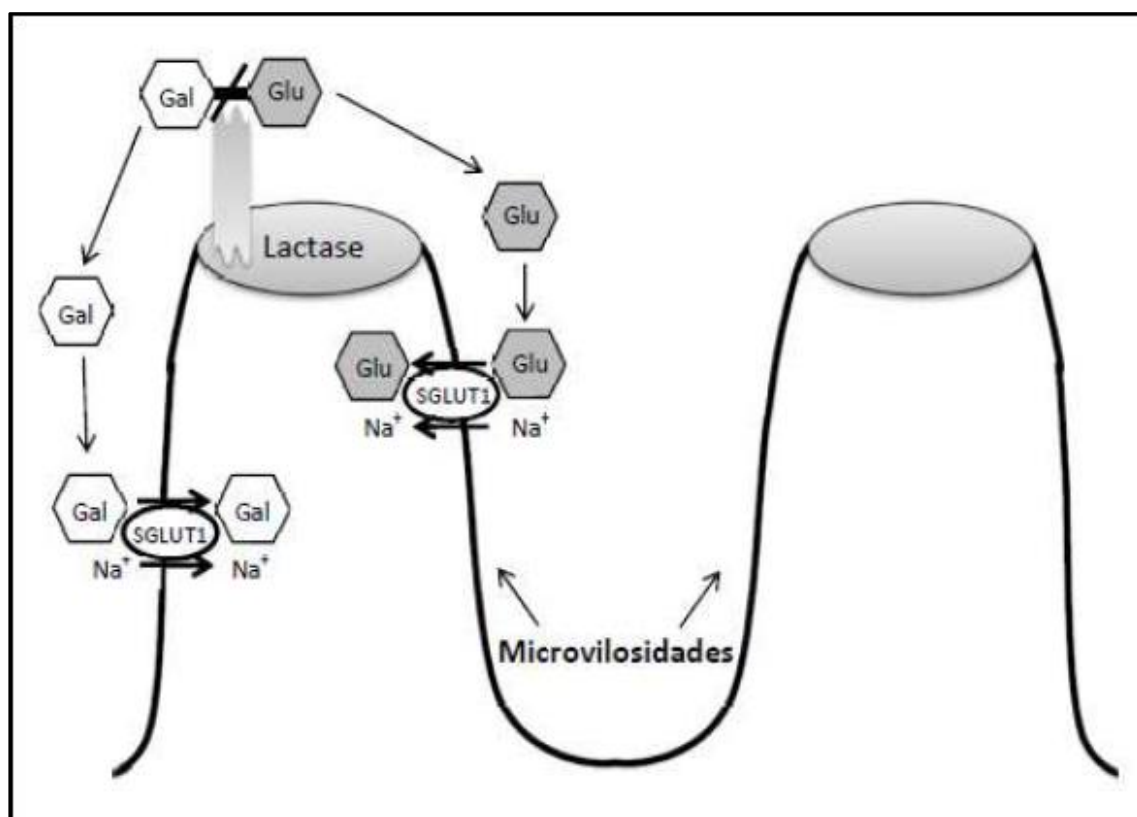


Figura 1- A enzima LAC hidrolisa a lactose em glicose e galactose, dois monossacarídeos que são posteriormente absorvidos para a corrente sanguínea. Adaptado de: (Lomer *et al.*, 2008)

d. Tipos de intolerância

A hipolactasia primária é uma condição autossômica recessiva que tem como resultado o declínio fisiológico parcial ou total da produção da enzima LAC nas células intestinais, provocando a não absorção da lactose, o que leva o indivíduo a quadros de distúrbios abdominais (Misselwitz *et al.*, 2013). É uma condição determinada geneticamente e está diretamente ligada à idade do indivíduo. Por altura do nascimento, a LAC apresenta um pico de atividade, diminuindo a sua expressão após a fase de amamentação na população de praticamente todo o mundo. Contudo este fenómeno não ocorre exatamente da mesma forma nos seres humanos e em alguns casos a atividade da enzima mantém-se durante a maior parte da vida adulta (Usai-Satta *et al.*, 2012; Misselwitz *et al.*, 2013).

Em grande parte da população os sintomas têm início durante a adolescência e a vida adulta. Os sintomas clínicos variam de pessoa para pessoa, dependendo diretamente da quantidade de lactose ingerida e do nível de produção da LAC (Lomer *et al.*, 2008).

A hipolactasia secundária refere-se à perda de atividade da LAC em indivíduos com persistência de LAC que decorre da lesão da mucosa do intestino delgado do sistema GI (Lomer *et al.*, 2008). As possíveis lesões nos enterócitos da mucosa GI podem ser causados por diversos fatores como a ressecção intestinal, gastroenterite aguda, medicamentos (quimioterapia), terapia de radiação, diarreia persistente, diarreia crónica, entre outras (Quevedo *et al.*, 2011). Em caso de lesão tecidual, as células epiteliais do intestino são substituídas por células imaturas, as quais são deficientes na produção enzimática (Cardoso *et al.*, 2008).

Além das doenças que causam danos na mucosa do intestino delgado ou patologias que tem como consequência o aumento do tempo de trânsito intestinal, diversas outras condições fisiopatológicas subjacentes acarretam a deficiência de LAC e consequentemente má absorção de lactose como, por exemplo, infeção por rotavírus, criptosporidiose, giardíase, doença celíaca, doença de Crohn, enterites infecciosas, doença diverticular do cólon e infeções crónicas (como por vírus da imunodeficiência humana-HIV) (Rodrigues, 2011). Este tipo de hipolactasia é potencialmente reversível, pelo que é fundamental diagnosticar clinicamente esta doença responsável pela condição primária

e controlar os fatores desencadeantes, dispensando a restrição dietética da ingestão de leite e seus derivados (Misselwitz *et al.*, 2013).

É também bastante comum em bebês prematuros, serem incapazes de produzir LAC em quantidade suficiente, mas esta situação deverá reverter-se com o desenvolvimento do bebê (Deng *et al.*, 2015).

A intolerância à lactose congênita é descrita por um problema genético em que a criança incapaz de produzir LAC, forma rara, mas crônica, pelo que a atividade enzimática está ausente desde o nascimento (Wanes *et al.*, 2019). A intolerância congênita à lactose difere da hipolactasia primária, por se tratar da ausência total ou parcial da enzima LAC, e não uma diminuição severa na expressão enzimática como na hipolactasia primária (Mattar *et al.*, 2012). É uma condição extremamente grave por se iniciar num período em que a dieta é unicamente à base de leite, sendo o diagnóstico precoce de extrema importância, pois pode mesmo levar ao óbito (Diekmann *et al.*, 2015). Os recém-nascidos com esta patologia, nos primeiros dias de vida, apresentam quadros de diarreia, após a ingestão de leite, que leva à desidratação severa e dificultando o ganho de peso quando não tratada. (Uchida *et al.*, 2012). Os sintomas podem ser evitados e os pacientes podem ter um crescimento e desenvolvimento normais, alterando a dieta por suplementação alimentar que não contenha lactose (Misselwitz *et al.*, 2019).

e. Quadro clínico

Os sintomas típicos da intolerância à lactose incluem dor e distensão abdominais, flatulência, diarreia, borborigmo e, por vezes, náuseas e vômitos (Ponte *et al.*, 2016). Na sua forma mais grave, a intolerância à lactose pode provocar desidratação, alterações eletrolíticas e atraso de desenvolvimento (Mattar *et al.*, 2012). A diarreia ocasionada no intolerante à lactose ocorre devido a não absorção de substâncias produzidas pela falta de hidrólise da lactose. A lactose, não sendo hidrolisada, não é absorvida no intestino delgado e passa rapidamente para o cólon (Romagnuolo *et al.*, 2002). Com a presença da lactose não absorvida, ocorre no lúmen intestinal um aumento da pressão osmótica, retendo água nas fezes, resultando em fezes amolecidas e diarreia osmótica uma vez que a água não pode ser reabsorvida pelo organismo, contribuindo para o aumento do movimento peristáltico (Tumas and Cardoso, 2008).

No cólon, a lactose é fermentada pela microflora intestinal (bactérias intestinais) produzindo ácidos lácticos, ácidos acéticos, ácidos gordos de cadeia curta e gases como hidrogénio, metano e dióxido de carbono, responsáveis pela flatulência, cólica e distensão abdominal (Mathiús *et al.*, 2016).

O vômito surge com o objetivo de eliminar o conteúdo estomacal, para que este não alcance o intestino, causando ainda mais incómodo. O sistema nervoso central recebe a transmissão de que está a ocorrer uma perturbação intestinal, induzindo o reflexo de vômito (Cunha *et al.*, 2008).

Por serem inespecíficos, os sintomas de intolerância à lactose podem mimetizar outros distúrbios gastrointestinais como Doença Celíaca e Síndrome do Cólon Irritável (Kerber *et al.*, 2007). Quando a motilidade GI está diminuída, pode ocorrer obstipação, provavelmente devido à produção de metano (Lomer *et al.*, 2008). A intolerância à lactose pode provocar ainda sintomas sistémicos, tais como cefaleias, tonturas, diminuição da concentração, diminuição da memória de curta duração, fadiga, dores musculares e articulares, vários tipos de reações alérgicas, arritmias, úlceras orais, inflamação da garganta e aumento da frequência da micção (Matthews *et al.*, 2005). Os metabolitos resultantes da fermentação da lactose mal absorvida pelas bactérias do cólon (alcoóis, dióis, aldeídos, cetonas e ácidos) provocam alterações na expressão de genes e no crescimento de bactérias, interferindo com o equilíbrio da microflora do cólon. Além disso, afetam também neurónios, células do músculo cardíaco, liso e esquelético, mastócitos, células imunitárias e outros tipos de células, o que provoca os referidos sintomas sistémicos (Campbell *et al.*, 2010).

Tabela 1-Sintomas de intolerância à lactose. Adaptado de: (Matthews *et al.*, 2005).

Sintomas de intolerância à lactose	Número de pessoas com sintomas (% do total)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sintomas gastrointestinais <ul style="list-style-type: none"> Dor abdominal Distensão abdominal Borborismo Flatulência Diarreia Obstipação Náuseas Vômitos 	<p>100</p> <p>100</p> <p>100</p> <p>100</p> <p>70</p> <p>30</p> <p>78</p> <p>78</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sintomas sistêmicos <ul style="list-style-type: none"> Cefaleias e tonturas Diminuição da concentração e da memória de curta duração Fadiga Dor muscular Dor e/ou tumefação e rigidez articular Alergia (eczema, prurido, rinite, sinusite, asma) Arritmia Úlceras orais Aumento da frequência da micção Inflamação da garganta 	<p>86</p> <p>82</p> <p>63</p> <p>71</p> <p>71</p> <p>40</p> <p>24</p> <p>30</p> <p><20</p> <p><20</p>

f. Diagnóstico

São vários os métodos utilizados para o diagnóstico da má absorção da lactose. Entre os principais encontram-se o teste de hidrogênio expirado, a biopsia da mucosa intestinal, curva glicêmica e genotipagem.

Teste de Hidrogénio Expirado

O teste respiratório de hidrogénio expirado tem como base a produção de hidrogénio em altas doses, pela fermentação da lactose não absorvida no intestino. Este teste mede a presença anormal de hidrogénio no ar expirado após a ingestão de lactose diluída em água. O hidrogénio entra na corrente sanguínea, sendo eliminado pelos pulmões, instante em que são medidos os níveis de hidrogénio (Mathiús *et al.*, 2016). O paciente sopra no aparelho a fim de se determinar o valor basal. Depois de identificado o valor, o paciente ingere pequena dosagem de bebida com lactose diluída e repetem-se os sopros em intervalos pré-determinados. Esse exame, além de não ser considerado invasivo, tem a sensibilidade entre 80% e 92,3%, dependendo do tipo de hipolactasia e especificidade de 100% com 25 g de lactose (Ángel *et al.*, 2005).

Biópsia da Mucosa Intestinal

A Biópsia da Mucosa Intestinal é um exame bastante utilizado e acessível para o diagnóstico da hipolactasia. Este teste de medida da atividade da lactose é realizado por endoscopia digestiva alta, complementada por biópsias da porção duodenal, que permite a dosagem da atividade da LAC por meio da espectrofotometria (Wortmann *et al.*, 2013; Ángel *et al.*, 2005). Baseia-se numa reação colorimétrica, originada quando uma amostra obtida de uma biópsia endoscópica do duodeno é incubada com lactose numa placa. A enzima LAC presente na amostra hidrolisa a lactose e com a adição do reagente de coloração contido no teste é possível detetar se houve ou não a quebra da lactose. Após 20 minutos de incubação, é possível saber se existe ou não a presença de enzima LAC na amostra de biopsia através de coloração. Se não houver nenhuma reação, ou seja, o teste não apresentar nenhuma coloração, trata-se de um indivíduo com intolerância severa à lactose, se houver apenas o surgimento de uma leve tonalidade pode ser concluído que o paciente apresenta uma deficiência moderada na produção de enzima LAC. Quando o teste apresenta uma cor bem específica, trata-se de alguém com normolactasia (Pinto *et al.*, 2015). Neste teste, uma pequena amostra do intestino é analisada no microscópio para identificar a presença ou ausência de células específicas que determinam a intolerância a lactose. Apesar de muito útil é menos utilizado por ser mais invasivo (Wortmann *et al.*, 2013).

Curva Glicêmica

O teste de doseamento de açúcar no sangue (transcrito pela curva glicêmica) tem a função de identificar a concentração de glicose no sangue de pacientes em jejum de 8 a 10 horas, e em amostras de sangue colhidas 15, 30 e 60 min após a administração, por via oral, de lactose pura, na concentração de 2g/ Kg do paciente, sem exceder a dose de 50g. A dosagem de glicose é realizada pelo método Glicose-Oxidase. O resultado é dado em mg/ % de glicemia. Indivíduos com intolerância apresentam um aumento de glicemia de menos de 20 mg/%, enquanto indivíduos normais apresentam aumento de mais de 34 mg/% na glicemia após a administração das doses de lactose (Cunha *et al.*, 2008).

Genotipagem

Os testes genéticos são realizados a partir de amostra de sangue, da qual é extraída o DNA. A genotipagem pode ser feita por meio de técnicas de biologia molecular, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real, PCR convencional com tratamento do produto do PCR por enzima de restrição e também através do sequenciamento genético. Estes testes contemplam a genotipagem dos polimorfismos C/T-13910 e G/A-22018. A sensibilidade destes testes é de 68,5% e a especificidade de 92,5%. Um estudo realizado no Ceará compara o polimorfismo entre pacientes com intolerância e aqueles que não apresentam demonstrando resultados que corroboram a associação desses polimorfismos de nucleótido único (C> T -13910 e G> A -22018) com tolerância à lactose nessa população (Zychar and Oliveira, 2017; Ponte *et al.*, 2016).

Outros métodos

A presença de substâncias redutoras indica uma má absorção de açúcares. Assim, a pesquisa destas substâncias no material fecal e diminuições de pH maiores ou iguais a 0,5% podem ser indicativas de má digestão da lactose. Geralmente a glicose não está presente nas fezes, logo em caso de pesquisa semi-quantitativa positiva de glicose nas fezes é extremamente importante que se faça o diagnóstico indireto de má absorção de hidratos de carbono. O pH fecal menor ou igual a cinco, após ingestão de lactose, é

indicativo de má absorção de lactose, visto que o pH fecal normal ronda os sete. A avaliação do pH fecal é mais sensível na indicação de má absorção em crianças, contudo, também é válido em adultos (Pinto *et al.*, 2015). Também podem ser utilizados os testes que avaliam a glicose presente no sangue e a galactose presente na urina. No teste de glicose, os valores com um aumento igual ou inferior a 1,1 mmol/L pode ser indício de um possível quadro de intolerância. Na avaliação da galactose na urina, a avaliação consiste na análise de excreção, na qual se a galactose excretada for inferior a 20mg, isto pode indicar má digestão da lactose (Pinto *et al.*, 2015).

g. Diagnóstico Diferencial

Existem muitas doenças que podem ser confundidas com a intolerância à lactose, tais como a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e determinadas doenças inflamatórias intestinais (Alves *et al.*, 2017). A APLV é uma doença inflamatória, mediada imunologicamente que afeta preferencialmente o trato GI e a pele. Ocorre uma reação imunológica contra algumas proteínas presentes no leite de vaca, principalmente na beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbumina e a caseína – alérgenos alimentares mais frequentes no grupo etário até os dois anos de idade. Por este motivo, as manifestações clínicas da APLV iniciam-se geralmente nos primeiros seis meses de vida, afetando cerca de 2 a 5% das crianças até um ano de idade, distintamente da intolerância a lactose que pode acometer qualquer faixa etária, além de não manifestar reações alérgicas severas como na APLV e sim desencadear alterações metabólicas na absorção da lactose (Silva *et al.*, 2011).

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas como afeções do intestino diretamente associadas à inflamação crônica. Clinicamente, são divididas em Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) e Doença de Crohn (DC). A RCUI ataca o cólon e o reto e a DC afeta um ou mais segmentos do tubo digestivo. As manifestações clínicas encontradas são, na sua maioria, diarreia, sangue nas fezes, vômito, dor abdominal e náuseas. Como consequência da atividade inflamatória pode ocorrer sensibilidade à lactose, quando há uma deficiência consequente na hidrólise de lactose.. (Zheng *et al.*, 2015; Eadala *et al.*, 2011).

h. Consequências

Grande parte dos pacientes com intolerância à lactose ou mesmo com má absorção à lactose evita a ingestão de leite e seus derivados (Cardoso *et al.*, 2008; Berni Canani *et al.*, 2016; Kerber *et al.*, 2007). No entanto, a remoção de leite da dieta sem qualquer substituição leva à diminuição de certos nutrientes, nomeadamente do cálcio, mas também de vitamina D, B12 e de fósforo (Tabela 2) o que poderá estar na origem de algumas doenças.

Tabela 2- Composição nutricional do Leite. Adaptado de: (DGS, 2020).

Composição nutricional	Por 100g	DDR%
Energia (Kcal)	60	3
Lípidos totais (g)	3	4,29
Colesterol (mg)	10	-
Hidratos de carbono totais (g)	5	1,92
Proteínas (g)	3	6
Sal (g)	0,1	1,67
Vitamina B12 (µg)	0,4	16
Vitamina D (µg)	1	20
Cálcio (mg)	113	14,13
Fósforo (mg)	91	13

*DDR – Dose Diária Recomendada

A quantidade média de ingestão de cálcio dos alimentos é cerca de 1000 mg/dl nos adultos equivalente à quantidade presente em um litro de leite, sendo que apenas 35% desse valor é absorvido, pois o intestino tem dificuldade de absorver a forma iónica de

cálcio (Ca^{2+}). Além disso, uma média diária de 250 mg é perdida com a secreção de sucos digestivos e a descamação de células da mucosa intestinal. Estes serão excretados nas fezes juntamente com os 65% não absorvidos, totalizando cerca de 900 mg/dia (Bailey *et al.*, 2010).

O mecanismo de absorção do cálcio é bastante complexo. São inúmeros os fatores que estão envolvidos, entre eles, a concentração da vitamina D, a ATPase, a fosfatase alcalina intestinal (sendo estes os fatores que aumentam ou diminuem a solubilidade do cálcio), a proteína ligante de cálcio nos enterócitos (calbindina), a proteína ligante de cálcio no plasma, entre outros (Shils, 2003).

No corpo humano é armazenado essencialmente nos ossos e dentes. É extremamente importante para o desenvolvimento e manutenção da estrutura esquelética, na regulação metabólica e no processo de excitação dos músculos, bem como na passagem dos impulsos nervosos dos neurónios para outras células. Em virtude da sua capacidade de se ligar reversivelmente às proteínas, o cálcio ionizado, é o mais comum elemento de transporte de sinais nas células. O cálcio é indispensável para a excitação e, portanto, desempenha um relevante papel no processo do estímulo-secreção na maioria das glândulas. A libertação das catecolaminas da medula suprarrenal, de neurotransmissores nas sinapses e de certos autocóides exige a presença de cálcio. (Goodman, 2012). O cálcio desempenha um papel na manutenção da integridade das mucosas, na adesão das células e nas punções das membranas celulares individuais, sendo necessário para estabilizar ou possibilitar atividade máxima de várias proteases e enzimas da coagulação sanguínea (Shils, 2003; Goodman, 2012). A utilização do cálcio ósseo durante os períodos de baixo consumo é o princípio fundamental do metabolismo, que usa o osso como principal reserva para manutenção do cálcio no sangue (Pereira, 2008). A diminuição do consumo de cálcio pode afetar a resistência óssea, aumentando a predisposição para um risco aumentado de fratura, ou seja de sofrer osteoporose (Lorentzon and Cummings, 2015). No entanto, são controversas as relação entre intolerância à lactose e osteoporose (Shaukat *et al.*, 2010).

A vitamina D é originada por síntese cutânea e/ou através da ingestão de alimentos que contenham este nutriente (Bikle, 2012).

A falta de vitamina D é responsável por atrasos no crescimento, bem como por sintomas de raquitismo (Christakos *et al.*, 2013; Bikle, 2012). Nos adultos, é uma das causas de osteopenia e osteoporose (Bikle, 2012), bem como por fraqueza muscular quando associada à falta de fósforo (Schubert and DeLuca, 2010).

Alterações no microbioma em Intolerantes à Lactose

Na normolactasia, quando a LAC intestinal está elevada, apenas uma pequena percentagem de lactose ingerida atinge o cólon. No entanto, quando a atividade da LAC intestinal é muito reduzida, a lactose escapa da absorção no intestino delgado, movendo-se para o intestino grosso, onde é sujeita à fermentação pelos microorganismos lá residentes. Determinados microorganismos do cólon, como a bactéria *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, possuem β -galactosidase que permite digerir e utilizar a lactose. Essas bactérias hidrolisam a lactose em glicose e galactose, que, posteriormente, é fermentada em lactato, ácidos gordos de cadeia curta, e em gases, como são exemplo o hidrogénio, o dióxido de carbono e o metano (He *et al.*, 2008).

O processo de fermentação no cólon explica porque é que determinados indivíduos com deficiência de LAC apresentam sintomas de intolerância à lactose e outros não, já que tanto os indivíduos tolerantes como os indivíduos intolerantes apresentam a β -galactosidase (ou seja, capacidade de hidrolisar lactose) (He *et al.*, 2005). Segundo alguns estudos, as bactérias intestinais dos indivíduos intolerantes produzem produtos finais de fermentação em resposta à lactose mais rapidamente do que em indivíduos tolerantes, uma vez que a lactose não digerida em mistura com o rápido acúmulo de produtos de fermentação aumenta a carga osmótica no lúmen do cólon, levando a sintomas de intolerância após a ingestão de lactose. Estes sintomas podem, portanto, ser reduzidos alterando os microrganismos intestinais, de forma a estimular as bactérias que digerem a lactose (He *et al.*, 2006).

i. Tratamento

O tratamento à intolerância à lactose é essencialmente na alteração da dieta, por remoção total ou parcial da lactose. O tratamento não se baseia em reduzir a intolerância,

mas sim reduzir os sintomas provocado pela ingestão da lactose ou o impacto que a remoção de certos alimentos possa ter no organismo.

Desta forma, alguns autores acreditam que não se deve apenas melhorar a absorção da lactose, mas sim recuperar o sistema digestivo dos efeitos provocados pela lactose. Estudos recentes, incluem a suplementação com probióticos como um estratagema de tratamento, pois estes modificam a flora intestinal e podem ser benéficos para pacientes portadores desta intolerância (Deng *et al.*, 2015; Tumas and Cardoso, 2008).

Exclusão da lactose e sua reposição gradual

O tratamento da intolerância à lactose é dependente do tipo de deficiência de LAC que está implícita (Perino *et al.*, 2009). Na deficiência neonatal de LAC é conveniente a suplementação com LAC de forma a contribuir para o aumento e expressão da enzima. Na deficiência congênita de LAC o tratamento mais preponderante consiste em eliminar a lactose da alimentação, utilizando, contudo, produtos comerciais sem lactose. O tratamento da deficiência secundária de LAC destina-se ao tratamento da causa subjacente da deficiência da LAC enquanto que o tratamento da deficiência primária destina-se à eliminação da lactose da alimentação, da suplementação com lactose exógena e do uso de probióticos (Heyman, 2006).

A retirada da ingestão de alimentos com lactose pode representar uma alguma dificuldade, na medida em que nem em todos os países os alimentos com lactose são identificados na sua composição. As maiores concentrações de lactose podem ser encontradas no leite e nos gelados, já nos queijos, a quantidade encontrada é menor, como referido na tabela 3 (Kerber *et al.*, 2007; Mattar *et al.*, 2012), mas pode conter quantidades não toleráveis nestas patologias.

Tabela 3 - Percentagem do conteúdo de lactose no leite, produtos lácteos e alguns produtos manufacturados. Adaptado de: (Mattar et al., 2012)

Alimento	Tipo	Percentagem por peso
Leite	Desnatado *	4,8
	Semi- desnatado*	4,7
	Integral*	4,6
	Condensado, integral, adoçado *	12,3
	Pó desnatado *	52,9
	Evaporado, integral*	8,5
	Cabra	4,4
	Humano	7,2
	Ovelha	5,1
Creme	Único	2,2
	Duplo	1,7
	Amargo	2,7
	Creme fraiche	2,1
	Imitação de creme, p.e , Elmlea, Tip Top, Dream Topping	2,3-6,8
	Queijo	Brie / camembert
Cheddar		0,1
Requeijão		4,4
Requeijão, reduzido de gordura		7,3
Queijo Cottage		3,1
Queijo Cottage, reduzido de gordura		3,3
Queijo cremoso		-
Dinamarquês azul		-
Stilton		0,1
Edam / gouda		-
Feta		1,4
Queijo de cabra		0,9
Mussarela		-
Parmesão		0,9
Fatias de queijo processado		5,0

Intolerância à Lactose – Consequências e Alternativas

Iogurte	Natural	4,7
	Fruta	4,0
	Iogurte de beber	4,0
	Queijo fresco natural	4,0
	Queijo fresco de fruta	3,0
	Tzatziki (com pepinos)	0,3
Pudins	Batido comum	4,5
	Gelado de baunilha não lácteo	4,8
	Gelado de baunilha lácteo	5,2
	Gelado de chocolate	4,7
	Arroz doce	3,9
	Creme feito com leite integral	5,2
	Mousse de chocolate	3,8

*Leite de Vaca

Em casos de má-absorção de lactose a exclusão total dos alimentos com lactose deve ser evitada, devido ao impacto nutricional prejudicial que pode causar ao paciente pois, como referido, pode acarretar prejuízo nutricional de cálcio, fósforo e vitaminas, podendo estar associada à diminuição da densidade mineral óssea e fraturas (Di Stefano *et al.*, 2002). Portanto, e após exclusão inicial de lactose, é recomendado que se reintroduza gradualmente na dieta, conforme limiar sintomático do indivíduo (Heyman, 2006). Medidas como ingestão de lactose junto com outros alimentos e o fracionamento da mesma durante a alimentação do quotidiano contribuem para uma melhor adaptação da lactose na dieta (Misselwitz *et al.*, 2013; Berni Canani *et al.*, 2016). Particularmente nos pacientes com diarreia infecciosa aguda, não se deve administrar lactose devido à deficiência transitória de LAC que apresentam e consequente diarreia osmótica. Deve proceder-se à reposição hídrica e eletrolítica excluindo-se o soro com lactose na sua composição, que pode agravar a sintomatologia (Shaw and Davies, 1999).

No caso de deficiência primária de LAC, existem diferentes graus de atividade de LAC intestinal e, conseqüentemente, diferentes quantidades de lactose podem ser suportadas, sem aparecimento de sintomas. Alguns estudos referem que alguns indivíduos

intolerantes podem ingerir até 12g de lactose por dia sem exibir sintomas, no entanto, há também autores que defendem que estes indivíduos apenas conseguem tolerar quantidades de lactose iguais ou inferiores a 6g diárias (Itan *et al.*, 2010).

Reposição enzimática com LAC exógena

Na intolerância à lactose, medidas farmacológicas podem também ser adotadas. A terapia de reposição enzimática com LAC exógena (β -galactosidase), obtida de leveduras ou fungos, constitui uma estratégia para a deficiência primária de lactose a fim de reduzir os sintomas e índice de hidrogénio expirado, em indivíduos com intolerância à lactose. Contudo estes produtos não possibilitam a hidrólise completa da lactose.

As lactases encontram-se disponíveis na forma líquida, comprimidos e cápsulas, existindo diferenças em cada preparação farmacêutica. Na forma líquida, pode adicionar-se a enzima solúvel ao leite, que sofre refrigeração em 24h, tornando-se este processo pouco prático para o uso frequente. Estudos sugerem a eficácia das formulações líquidas de LAC na melhoria dos sintomas e na redução do hidrogénio expirado. Porém a taxa real de eficácia apresenta resultados divergentes, que dependendo do tipo de microrganismo utilizado, da contribuição da atividade residual da LAC da mucosa intestinal, e da dose de reposição utilizada. As preparações em cápsulas e comprimidos, utilizadas na hora da refeição, apesar de mais caras que o leite pré-hidrolisado, são eficazes, palatáveis, de fácil administração e praticamente sem efeitos secundários, sendo uma boa alternativa para reposição enzimática (Mattar and Mazo, 2010).

É importante referir que a escolha do tratamento deve encontrar em conta com o facto de os fatores que contribuem para a eficácia da terapia com LAC serem diversos, nomeadamente, a origem da enzima, a atividade residual de LAC existente em indivíduos com má absorção de lactose, a dose da enzima utilizada e relação com a quantidade de lactose que é necessário hidrolisar, o pH gástrico e as concentrações de sais biliares (Montalto *et al.*, 2006).

Terapêutica com Rifamixina

A Rifamixina é um derivado da rifampicina que atua sobre a microbiota anaeróbica do cólon, de forma a diminuir a produção dos gases, (hidrogénio, dióxido de carbono e metano). O tratamento resume-se à utilização da rifamixina por um período de 10 dias seguidos, com a posologia de 800 mg por dia resultando numa diminuição significativa da sintomatologia associada por 1 mês (mais ou menos 30 dias). No entanto, o uso prolongado deste fármaco ainda está sob estudo, uma vez que pode ter sintomas secundários associados (Netto *et al.*, 2019).

Uso de probióticos

Para além disto, alguns estudos sugerem que a utilização de probióticos como alternativa de tratamento. Os probióticos são constituídos por organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, fornecem benefícios para o hospedeiro (Badaró *et al.*, 2008), uma vez que produzem efeitos antagónicos aos agentes patogénicos, competindo por adesão à mucosa e estimulando efeitos imunológicos sobre o organismo. Desta forma, resulta um aumento da resistência do organismo contra agentes patogénicos. A multiplicação de bactérias benéficas é incentivada pela utilização de culturas bacterianas probióticas em oposição à proliferação de bactérias prejudiciais, fazendo com que se reforce o mecanismo de defesa do hospedeiro (Grover *et al.*, 2012).

Conforme vários estudos ditam, os probióticos têm sido utilizados em desordens GI e não GI, como são exemplo a gastroenterite provocada pelo rotavírus, as diarreias como consequência do uso de antibióticos, nas infeções de repetição por *C. difficile*, no síndrome do intestino irritável, entre outras doenças (Szilagyí and Ishayek, 2018). O consumo destas substâncias também contribui para a melhoria dos movimentos peristálticos do intestino, para o aumento na absorção de nutrientes e para a prevenção de infeções intestinais (Tumas and Cardoso, 2008).

O mecanismo de ação dos probióticos consiste na redução da concentração da lactose em produtos fermentados; o aumento da atividade da LAC em preparações bacterianas que são usadas no fabrico destes produtos e o aumento da atividade da enzima LAC que chega ao intestino delgado juntamente com o produto fermentado ou pelas

bactérias viáveis capazes de sobreviver à acidez e à bÍlis (Antunes *et al.*, 2007; Pimentel, 2011; Vandenplas *et al.*, 2015).

A presença da enzima LAC é o principal fator de melhoria da digestibilidade, que pode ser detetada no duodeno e no íleo terminal após o consumo de iogurtes probióticos, sendo essa capaz de realizar a hidrólise da lactose (Barbosa *et al.*, 2011). Outro fator que influencia a digestão da lactose é o menor esvaziamento gástrico proporcionado por produtos lácteos semissólidos, como são exemplo os iogurtes (Farahbakhsh *et al.*, 2013).

Os probióticos mais utilizados contêm as bactérias que fazem parte dos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e uma levedura não patogénica, designada *Saccharomyces boulardii*. Os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são bactérias Gram-positivas, não formadoras de esporos, geralmente anaeróbias facultativas e não flageladas. O género *Lactobacillus* é amplamente distribuído no meio ambiente, especialmente em alimentos vegetais, no trato genital e GI. O seu crescimento é influenciado por fatores como pH, presença de oxigénio, interações com outras bactérias e presença de fatores específicos. Como produto do metabolismo primário, eles acumulam ácido láctico no meio, são estritamente fermentativos e raramente apresentam patogenicidade (Antunes *et al.*, 2007; Champagne *et al.*, 2005). Todas as bifidobactérias da biota humana são capazes de utilizar, além da glucose, a galactose, a lactose e a frutose como fontes de carbono (Stefe *et al.*, 2008). As bifidobactérias são anaeróbias ou anaeróbias estritas, normalmente predominantes no intestino grosso, e tem ação sobre quadros clÍnicos de diarreia. (Flesch *et al.*, 2014). Os *Lactobacillus*, que produzem a própria enzima β -D-galactosidase, favorecem a hidrólise do açúcar (Mascarenhas, 2012).

Há determinados critérios para a seleção de bactérias probióticas, sendo eles, o género, a origem (que deve ser humana), a estabilidade frente ao ácido estomacal e aos sais biliares, a capacidade de aderir à mucosa intestinal, a capacidade de colonizar temporariamente, o trato gastrintestinal humano, a capacidade de produzir compostos antimicrobianos e a atividade metabólica no intestino (Raizel *et al.*, 2011).

Fármacos Comercializados contendo Probióticos

Na tabela 4 está uma lista que resume os fármacos mais comercializados que contêm probióticos.

Tabela 4- Exemplos de fármacos comercializados, contendo probióticos. Adaptado de:(Amaral *et al.*, 2014)

Produto	Forma Farmacêutica	Composição
UL-250®	Pó / Cápsula	<i>Sacharomyces boulardii</i>
Bacilor®	Pó	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Antibiophilus®	Pó / Cápsula	<i>Lactobacillus casei</i>
Lyobifidus®	Pó	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
Bactilsubtil®	Cápsula	<i>Bacillus subtilis</i>
Activecomplex Flora®	Cápsula	<i>Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium bifidum</i>
InfloranBerna®	Cápsula	<i>Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium bifidum</i>
Lacteol®	Cápsula	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Atyflor®	Pó	<i>Lactobacillus casei; Lactobacillus rhamnosus; Streptococcus thermophilus; Bifidobacterium breve; Lactobacillus acidophilus; Bifidobacterium infantis; -Lactobacillus bulgaricus.</i>
Biofast ®	Pó	<i>Lactobacillus acidophilus; Lactobacillus casei; Lactobacillus plantarum; Lactobacillus salivarius; Bifidobacterium longum;</i>

		<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> ; <i>Lactococcus lactis subs. lactis</i> ; <i>Enterococcus faecium</i> ; <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .
Duobiotic ®	Pó/ Cápsulas	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ; <i>Bifidobacterium bifidus</i> ; <i>Bifidobacterium lactis</i> ; <i>Bifidobacterium longum</i> ; <i>Lactobacillus acidophilus</i> ; <i>Lactobacillus bulgaricus</i> ; <i>Streptococcus thermophilus</i>
Gut4 ®	Cápsulas	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ; <i>Lactobacillus acidophilus</i> ; <i>Bifidobacterium bifidum</i> ; <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i>

Kefir

O kefir é um leite fermentado, adicionado ou não de outras substâncias alimentícias, obtidas por coagulação e diminuição do pH do leite, ou reconstituído, adicionado ou não de outros produtos lácteos, cuja fermentação se realiza com cultivos de ácido lácticos elaborados com grãos de Kefir, como são exemplo o *Lactobacillus kefir*, espécies dos géneros *Leuconostoc*, *Lactococcus* e *Acetobacter* com produção de ácido láctico, etanol e dióxido de carbono (Santos, 2011; Ugalde et al.).

Os grãos de Kefir são constituídos por leveduras fermentadoras de lactose *Kluyveromyces marxianus* e leveduras não fermentadoras de lactose como a *Saccharomyces omnisporus*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Saccharomyces exiguus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium sp* e *Streptococcus salivarius subsp thermophilus* (de Marchi et al., 2015).

A composição do leite, a origem, a composição dos grãos utilizados, a temperatura de fermentação e as condições de armazenamento influenciam a composição nutricional do kefir. Durante a fermentação, as proteínas, presentes na composição química do elemento são facilmente digeríveis devido à ação do ácido. A lactose do leite é degradada

a ácido durante a fermentação, processo, que provoca a redução do pH e a consistência. Aproximadamente 30% da lactose do leite é hidrolisada pela enzima β -galactosidase, transformando a lactose em glicose e galactose. Além disso, as bactérias presentes no kefir convertem glicose em ácido lático, tornando-se o kefir é um bom recurso para indivíduos intolerantes à lactose (Rosa *et al.*, 2017).

Produtos lácteos sem lactose

Leite Hidrolisado

O leite hidrolisado é realizado de forma idêntica ao processo do leite; Há uma redução na adição de açúcar em resultado da hidrólise da lactose que já ser suficiente para substituir o açúcar. Este leite apresenta também muito menos problema com sabores estranhos e escurecimento relacionados a Maillard do que o Leite normal (Li *et al.*, 2015).

Pós Lácteos

Os pós lácteos são produzidos a partir do leite ou soro de leite, que é realizado sem lactose.

Tem como principal desvantagem a incrustação do secador quando as condições de secagem não são adaptadas. Isto sucede devido à presença de uma alta concentração de monossacarídeos no leite tratado, levando a uma diminuição na temperatura de transição vítrea. O leite em pó sem lactose (ou soro de leite) em pó é altamente higroscópico, o que pode acarretar endurecimento durante o armazenamento, quando não embalado com cuidado extra. Por estes motivos, os laticínios em pó sem lactose ainda são pouco comercializados (Torres *et al.*, 2017).

Queijo sem Lactose

O queijo, feito sem lactose, é realizado através da incubação do leite do queijo com LAC, antes de coar. É utilizado na produção de queijos frescos que contém grande quantidade de lactose. Nos queijos curados, toda a lactose é consumida pelas bactérias do ácido lático não sendo necessária a adição de lactases (Marschke *et al.*, 1980).

Iogurtes

Entre os produtos fermentados, o iogurte é o que apresenta melhor tolerância. Essa melhor tolerabilidade surge devido à alta atividade da LAC presente nos microorganismos usados na produção do iogurte (normalmente *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* e *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*) comparados com outras bactérias produtoras de ácido láctico (Longo, 2006).

Os iogurtes com baixo teor de lactose, que usam a LAC no processo de fabricação, apresentam menor grau de acidez e melhor percepção de sabor doce, o que confere ao produto a suavidade habitual (Longo, 2006).

Gelados

O gelado pode ser feito sem lactose, recorrendo ao leite sem lactose ou a pós na mistura da produção do gelado mas também pela adição da enzima LAC após a pasteurização e incubação, durante o período de envelhecimento, antes do congelamento (Abbasi and Saeedabadian, 2015).

Estes gelados podem tornar-se mais macios mas também derreter-se de forma mais rápida, uma vez que apresentam monossacarídeos na sua formulação, após a hidrólise da lactose, levando à diminuição do ponto de congelamento (Abbasi and Saeedabadian, 2015).

A adição de LAC pode ser realizada, de forma a prevenir a cristalização da lactose, pois existindo a divisão da lactose em glicose e galactose, torna-se mais solúvel em baixa temperatura, aumentando a viscosidade aparente da mistura do gelado (Abbasi and Saeedabadian, 2015).

Doce de Leite

Outro produto lácteo com baixo teor de lactose encontrado no comércio é o doce de leite, com LAC presente na sua formulação, que contribui para a redução do teor de lactose, minimizando os problemas de arenosidade consequentes da sua cristalização. Estimula a reação de Maillard, devido à liberação de galactose, favorecendo o escurecimento, melhorando as características sensoriais do produto (Longo, 2006).

Coalho

Coalho, ou soro do leite, é um subproduto precioso que é fracionado em proteínas, lactose e sais de leite. O doce sabor do leite de soro de leite líquido pode ser melhorado pela digestão da lactose com uma substância neutra de LAC, na forma livre, imobilizada ou em suspensão celular, antes de a acondicionar num xarope ou pó (Faedo *et al.*, 2013).

Estes produtos, livres de lactose, são hoje em dia utilizados como adoçante na produção de gelados ou em produtos de confeitaria ou padaria, como crepes e bolos (Panesar and Kennedy, 2012) .

Além destes exemplos de produtos lácteos sem lactose, onde o tratamento com LAC pode ter vantagens, muitos outros produtos lácteos sem lactose, como sobremesas, e determinados cremes, estão hoje em dia a ser produzidos e ajuda a expandir a diversidade de produtos sem lactose (Panesar and Kennedy, 2012).

A indústria laticínia tem como desafio o desenvolver novos produtos com reduzido teor de lactose, a fim de acolher uma crescente massa de consumidores portadores de intolerância à lactose (Casé *et al.*, 2005).

Concomitantemente a estes produtos, é importante a dieta rica em vitaminas e minerais, de forma a compensar os valores nutricionais mais apropriados na ingestão diária de alimentos (Casé *et al.*, 2005).

Conclusão

A Intolerância à lactose é uma patologia já não muito recente e que ao longo dos anos tem vindo a ser profundamente estudada e evidenciada. A nível internacional, pode observar-se um elevado número de indivíduos que apresentam intolerância à lactose, sendo a raça, o sexo e a idade fatores a ter em conta nessa correlação. Os sintomas típicos da intolerância vão desde dor, distensão abdominal, flatulência, diarreia, borborigmo, náuseas e vômitos embora em casos mais graves possa acarretar consequências como a desidratação e atraso no desenvolvimento.

Existem diversos métodos de diagnóstico para detetar a intolerância à lactose, sendo atualmente, o mais utilizado, o método do hidrogénio expirado, que através da recolha de amostras de ar expirado, obtém resultados mais fiáveis, com um custo mais reduzido, sendo um método menos invasivo e mais rápido de realizar.

O tratamento desta intolerância reside, muitas vezes, em excluir a lactose da alimentação, embora isso traga prejuízos nutricionais. A adoção de soluções como a ingestão de cápsulas de LAC, após ingestão de lactose ou adição de LAC líquida nos produtos a consumir que contenham o açúcar, tem sido predominantes nesta patologia. O uso de probióticos tem surgido como uma terapia adjuvante, de forma a reduzir os sintomas da intolerância à lactose, ao aumentar a atividade da enzima LAC.

A maioria dos pacientes com intolerância à lactose ou mesmo com má absorção à lactose evita a ingestão de leite e seus derivados tornando-se necessário, após diagnóstico confirmado, uma orientação nutricional. Esta orientação visa garantir o conhecimento de todas as alternativas disponíveis no mercado, de produtos lácteos, com um reduzido teor de lactose, que suporte as necessidades de cada indivíduo para que este mantenha uma alimentação adequada, com todos os nutrientes necessários sem que cause problemas à saúde humana.

Referências Bibliográficas

1. Abbasi, S. and Saeedabadian, A. (2015). Influences of lactose hydrolysis of milk and sugar reduction on some physical properties of ice cream. *Journal of Food Science and Technology*, 52, pp. 367-374.
2. Alves, J. Q. N., Mendes, J. F. R. and De Lourdes Jaborandy, M. (2017). Perfil nutricional e consumo dietético de crianças alérgicas à proteína do leite de vaca acompanhadas em um hospital infantil de Brasília/DF, Brasil. *Comunicação em Ciências da Saúde*, 28, pp. 402-412.
3. Amaral, M. H., E Silva, J. P. S., Costa, P. J., *et al.* (2014). Development of Probiotic Dosage Forms.). *Probiotic Bacteria: Fundamentals, Therapy, and Technological Aspects. ed. Broken Sound Parkway NW: Pan Stanford Publishing*, pp. 227-262.
4. Ángel, L. A., Calvo, E. and Muñoz, Y. (2005). Prevalencia de hipolactasia tipo adulto e intolerancia a la lactosa en adultos jóvenes. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 20, pp. 35-47.
5. Antunes, A. E. C., Silva, É. R. a. D., Marasca, E. T. G., *et al.* (2007). Probióticos: agentes promotores de saúde. *Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr.*, pp. 103-122.
6. Badaró, A. C. L., Guttierrez, A., Rezende, A., *et al.* (2008). Alimentos probióticos: aplicações como promotores da saúde. humana—parte 1. *Nutrir Gerais*, 2, pp. 1-29.
7. Bailey, R. L., Dodd, K. W., Goldman, J. A., *et al.* (2010). Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *The Journal of nutrition*, 140, pp. 817-822.
8. Barbosa, F. H. F., De Lima Barbosa, L. P. J., Bambirra, L. H. S., *et al.* (2011). Probióticos-microrganismos a favor da vida. *Revista de Biologia e Ciências da Terra*, 11, pp. 11-21.
9. Bayless, T. M., Brown, E. and Paige, D. M. (2017). Lactase non-persistence and lactose intolerance. *Current gastroenterology reports*, 19, pp. 23.
10. Berni Canani, R., Pezzella, V., Amoroso, A., *et al.* (2016). Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients*, 8, pp. 157.

11. Bikle, D. D. (2012). Vitamin D and bone. *Current osteoporosis reports*, 10, pp. 151-159.
12. Brüßow, H. (2013). Nutrition, population growth and disease: a short history of lactose. *Environ Microbiol*, 15, pp. 2154-61.
13. Campbell, A. K., Matthews, S. B., Vassel, N., *et al.* (2010). Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology*, 278, pp. 268-76.
14. Cardoso, A. P., Laureano, A., Bulhões, A., *et al.* (2008). Análise molecular de hipolactasia primária-teste implementado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista HCPA. Porto Alegre*, pp.
15. Casé, F., Deliza, R. and Rosenthal, A. (2005). Produção de leite de soja enriquecido com cálcio. *Food Science and Technology*, 25, pp. 86-91.
16. Champagne, C. P., Gardner, N. J. and Roy, D. (2005). Challenges in the addition of probiotic cultures to foods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 45, pp. 61-84.
17. Christakos, S., Hewison, M., Gardner, D. G., *et al.* (2013). Vitamin D: beyond bone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1287, pp. 45.
18. Cunha, M. E. T., Suguimoto, H. H., De Oliveira, A. N., *et al.* (2008). Intolerância à lactose e Alternativas tecnológicas. *Journal of Health Sciences*, 10, pp.
19. Da Silva, C. M. E. (2017). A intolerância à lactose e as consequências na absorção do cálcio. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde*, 6, pp. 29-35.
20. De Marchi, L., Pallezi, S. and Pietta, G. M. (2015). Caracterização e avaliação sensorial do kefir tradicional e derivados. *Unoesc & Ciência-ACET*, pp. 15-22.
21. Deng, Y., Misselwitz, B., Dai, N., *et al.* (2015). Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*, 7, pp. 8020-35.
22. Dgs. (2020). *Leite* [Online]. Available: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/alimento/leite/>, [Accessed 12 de Outubro]].
23. Di Stefano, M., Veneto, G., Malservisi, S., *et al.* (2002). Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology*, 122, pp. 1793-1799.
24. Diekmann, L., Pfeiffer, K. and Naim, H. Y. (2015). Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC Gastroenterol*, 15, pp. 36.

25. Eadala, P., Matthews, S. B., Waud, J. P., *et al.* (2011). Association of lactose sensitivity with inflammatory bowel disease—demonstrated by analysis of genetic polymorphism, breath gases and symptoms. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34, pp. 735-746.
26. Faedo, R., Brião, V. B., Castoldi, S., *et al.* (2013). Obtenção de leite com baixo teor de lactose por processos de separação por membranas associadas a hidrólise enzimática. *Revista CIATEC-UFP*, 3, pp. 44-54.
27. Farahbakhsh, M., Hakimi, H., Bahram Abadi, R., *et al.* (2013). Isolation of Probiotic Lactobacilli from Traditional Yogurts Produced in Rural Areas of Rafsanjan and their Antimicrobial Effects, 20012. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 12, pp. 733-746.
28. Flesch, A. G. T., Poziomyck, A. K. and Damin, D. D. C. (2014). The therapeutic use of symbiotics. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 27, pp. 206-209.
29. Goodman, L. S. (2012). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. *Organizadores: BRUNTON, LL*, pp. 335-415.
30. Grover, S., Rashmi, H. M., Srivastava, A. K., *et al.* (2012). Probiotics for human health—new innovations and emerging trends. Springer.
31. He, T., Priebe, M. G., Harmsen, H. J., *et al.* (2006). Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans. *The Journal of nutrition*, 136, pp. 58-63.
32. He, T., Priebe, M. G., Vonk, R. J., *et al.* (2005). Identification of bacteria with β -galactosidase activity in faeces from lactase non-persistent subjects. *FEMS microbiology ecology*, 54, pp. 463-469.
33. He, T., Venema, K., Priebe, M., *et al.* (2008). The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *European journal of clinical investigation*, 38, pp. 541-547.
34. Health, N. I. O. (2010). NIH Consensus Development Conference Statement on Lactose Intolerance and Health.[Internet].[Accessed on 2016 Mai 18].
35. Heyman, M. B. (2006). Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 118, pp. 1279-1286.
36. Hodges, J. K., Cao, S., Cladis, D. P., *et al.* (2019). Lactose intolerance and bone health: The challenge of ensuring adequate calcium intake. *Nutrients*, 11, pp. 718.

37. Itan, Y., Jones, B. L., Ingram, C. J., *et al.* (2010). A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC evolutionary biology*, 10, pp. 1-11.
38. Kerber, M., Oberkanins, C., Kriegshäuser, G., *et al.* (2007). Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: A matter of age? *Clinica chimica acta*, 383, pp. 91-96.
39. Li, X., Lopetcharat, K., Qiu, Y., *et al.* (2015). Sugar reduction of skim chocolate milk and viability of alternative sweetening through lactose hydrolysis. *Journal of Dairy Science*, 98, pp. 1455-1466.
40. Lomer, M. C., Parkes, G. C. and Sanderson, J. D. (2008). Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*, 27, pp. 93-103.
41. Longo, G. (2006). Influência da adição de lactase na produção de iogurtes. *Curitiba, Universidade Federal do Paraná*, pp.
42. Lorentzon, M. and Cummings, S. R. (2015). Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med*, 277, pp. 650-61.
43. Marschke, R., Rj, M. and Wd, J. (1980). A cause of increased proteolysis in Cheddar cheese manufactured from milk containing added Maxilact. pp.
44. Mascarenhas, M. 2012. *QualiKefir: avaliação da qualidade físico-química e sensorial em produtos derivados de kefir, leite e iogurte líquido natural*.
45. Mathiús, L. A., Montanholi, C. H. D. S., Oliveira, L. C. N. D., *et al.* (2016). Aspectos atuais da intolerância à lactose. *Rev. Odontol. Araçatuba (Online)*, pp. 46-52.
46. Mattar, R., De Campos Mazo, D. F. and Carrilho, F. J. (2012). Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*, 5, pp. 113-21.
47. Mattar, R. and Mazo, D. F. D. C. (2010). Lactose intolerance: changing paradigms due to molecular biology. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 56, pp. 230-236.
48. Matthews, S. B., Waud, J., Roberts, A. G., *et al.* (2005). Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgraduate medical journal*, 81, pp. 167-173.

49. Misselwitz, B., Butter, M., Verbeke, K., *et al.* (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*, 68, pp. 2080-2091.
50. Misselwitz, B., Pohl, D., Frühauf, H., *et al.* (2013). Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J*, 1, pp. 151-9.
51. Montalto, M., Curigliano, V., Santoro, L., *et al.* (2006). Management and treatment of lactose malabsorption. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12, pp. 187.
52. Netto, A. G., Ferreira, L. F. and Karim, M. M. (2019). A utilização de próbióticos como terapia adjuvante no tratamento de intolerância à lactose - uma revisão narrativa. *Revista Saúde Multidisciplinar* 2, pp.
53. Panesar, P. S. and Kennedy, J. F. (2012). Biotechnological approaches for the value addition of whey. *Crit Rev Biotechnol*, 32, pp. 327-48.
54. Pereira, G. a. D. P. 2008. *Efeito da suplementação de cálcio e vitamina D no metabolismo mineral ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose*. Universidade de São Paulo.
55. Perino, A., Cabras, S., Obinu, D., *et al.* (2009). Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists. *European annals of allergy and clinical immunology*, 41, pp. 3.
56. Pimentel, T. C. (2011). < b> Probióticos e Benefícios à Saúde. *Saúde e Pesquisa*, 4, pp.
57. Pinto, L. P. S., Almeida, P. C., Baracho, M., *et al.* (2015). O uso de probióticos para o tratamento do quadro de intolerância à lactose. *Ciência & Inovação*, pp.
58. Ponte, P. R. L., De Medeiros, P. H. Q. S., Havt, A., *et al.* (2016). Clinical evaluation, biochemistry and genetic polymorphism analysis for the diagnosis of lactose intolerance in a population from northeastern Brazil. *Clinics*, 71, pp. 82-89.
59. Quevedo, L., Rojas, M., Soto, M., *et al.* (2011). Intolerancia a la lactosa *Revista Pediatría Electrónica* Universidad de Chile, Servicio Salud Metropolitano Norte, Facultad de Medicina.

60. Raizel, R., Santini, E., Kopper, A. M., *et al.* (2011). Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. *Revista Ciência & Saúde*, 4, pp. 66-74.
61. Rodrigues, M. L. R. 2011. *Intolerâncias alimentares*. 00500:: Universidade de Coimbra.
62. Romagnuolo, J., Schiller, D. and Bailey, R. J. (2002). Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *The American journal of gastroenterology*, 97, pp. 1113-1126.
63. Romero-Velarde, E., Delgado-Franco, D., García-Gutiérrez, M., *et al.* (2019). The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*, 11, pp. 2737.
64. Rosa, D. D., Dias, M. M., Grzeskowiak, Å. M., *et al.* (2017). Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutrition research reviews*, 30, pp. 82.
65. Santos, F. (2011). Os alimentos funcionais na mídia: quem paga a conta. *Diálogos entre ciência e divulgação científica: leituras contemporâneas*. Salvador: Edufba, pp. 211-24.
66. Schengrund, C.-L. (2015). Gangliosides: glycosphingolipids essential for normal neural development and function. *Trends in biochemical sciences*, 40, pp. 397-406.
67. Schubert, L. and Deluca, H. F. (2010). Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Archives of biochemistry and biophysics*, 500, pp. 157-161.
68. Shaw, A. and Davies, G. (1999). Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. *Journal of clinical gastroenterology*, 28, pp. 208-216.
69. Shils, M. E. (2003). *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. Manole.
70. Silk, D., Davis, A., Vulevic, J., *et al.* (2009). Clinical trial: the effects of a transgalactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 29, pp. 508-518.
71. Silva, A. F. D., Schieferdecker, M. E. M. and Amarante, H. M. B. D. S. (2011). Ingestão alimentar em pacientes com doença inflamatória intestinal. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 24, pp. 204-209.

72. Stefe, C. D. A., Alves, M. and Ribeiro, R. (2008). Probióticos, prebióticos e simbióticos-artigo de revisão. *Saúde & Ambiente em revista*, 3, pp. 16-33.
73. Suchy, F. J., Brannon, P. M., Carpenter, T. O., *et al.* (2010a). National institutes of health consensus development conference: Lactose intolerance and health. *Annals of internal medicine*, 152, pp. 792-796.
74. Suchy, F. J., Brannon, P. M., Carpenter, T. O., *et al.* (2010b). National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med*, 152, pp. 792-6.
75. Szilagy, A. and Ishayek, N. (2018). Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients*, 10, pp. 1994.
76. Torres, J. K. F., Stephani, R., Tavares, G. M., *et al.* (2017). Technological aspects of lactose-hydrolyzed milk powder. *Food Research International*, 101, pp. 45-53.
77. Tumas, R. and Cardoso, A. L. (2008). Como conceituar, diagnosticar e tratar a intolerância à lactose. *Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica*, 34, pp. 13-20.
78. Uchida, N., Sakamoto, O., Irie, M., *et al.* (2012). Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *Tohoku J Exp Med*, 227, pp. 69-72.
79. Ugalde, M., Bellé, B., Gemélli, D., *et al.* BEBIDA À BASE DE KEFIR DE ÁGUA. pp.
80. Ugidos-Rodríguez, S., Matallana-González, M. C. and Sánchez-Mata, M. C. (2018). Lactose malabsorption and intolerance: a review. *Food Funct*, 9, pp. 4056-4068.
81. Usai-Satta, P., Scarpa, M., Oppia, F., *et al.* (2012). Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 3, pp. 29-33.
82. Vandenplas, Y., Huys, G. and Daube, G. (2015). Probiotics: an update. *Jornal de Pediatria (Versão em português)*, 91, pp. 6-21.
83. Wanes, D., Husein, D. M. and Naim, H. Y. (2019). Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients*, 11, pp.
84. Wang, B. and Brand-Miller, J. (2003). The role and potential of sialic acid in human nutrition. *European journal of clinical nutrition*, 57, pp. 1351-1369.

85. Wortmann, A. C., Simon, D. and Silveira, T. R. D. (2013). Análise molecular da hipolactasia primária do tipo adulto: uma nova visão do diagnóstico de um problema antigo e frequente. *Rev. AMRIGS*, pp. 335-343.
86. Zheng, X., Chu, H., Cong, Y., *et al.* (2015). Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterology & Motility*, 27, pp. 1138-1146.
87. Zychar, B. C. and Oliveira, B. A. (2017). Fatores desencadeantes da intolerância á lactose: metabolismo enzimático, diagnóstico e tratamento. *Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)*, 5, pp. 35-46.