



## Classificação da intolerância à lactose: uma visão geral sobre causas e tratamentos

*Classification of lactose intolerance:  
An overview of causes and treatments*

Maiara de Souza Castelo BRANCO<sup>1</sup>  0000-0001-6029-132X

Nayara Rodrigues DIAS<sup>1</sup>  0000-0002-2039-8453

Luís Gustavo Romani FERNANDES<sup>1</sup>  0000-0003-0771-1027

Elaine BERRO<sup>1</sup>  0000-0001-7788-3583

Patricia Ucelli SIMIONI<sup>1</sup>  0000-0002-6951-5040

### RESUMO

A deficiência total ou parcial da enzima denominada lactase, responsável por hidrolisar em glicose e galactose a lactose presente no leite, é popularmente conhecida como intolerância à lactose. No presente trabalho foram revisadas as causas e tratamentos para intolerância à lactose. Foi realizada uma revisão retrospectiva e integrativa da literatura nas bases SciELO, MedLine e PubMed. A intolerância possui três classificações: primária, secundária e congênita. A intolerância ontogenética à lactose ou hipolactasia primária adulta é a forma mais comum. Já a deficiência secundária consiste em um quadro fisiopatológico que tem como consequência a má absorção de lactose. Por fim,

<sup>1</sup> Faculdade de Americana, Departamento de Biomedicina, Curso de Biomedicina. R. Joaquim Boer, 733, Jd. Luciene, 13477-360, Americana, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: PU SIMIONI. E-mail: <psimioni@gmail.com>.

Como citar este artigo/How to cite this article

Branco MSC, Dias NR, Fernandes LGR, Berro E, Simioni PU. Classificação da intolerância à lactose: uma visão geral sobre causas e tratamentos. Rev Ciênc Méd. 2017;26(3):117-125. <http://dx.doi.org/10.24220/2318-0897v26n3a3812>

a intolerância congênita à lactose é uma deficiência de herança genética, que acomete recém-nascidos nos primeiros dias de vida. Na hipolactasia, o agravamento surge na vida adulta, justamente com perda da função gradativa da enzima que degrada a lactose. Isso ocorre pelo fato de essa enzima, presente e ativa durante a amamentação em mamífero, perder sua função no início do desmame. Em pacientes não intolerantes, essa mesma enzima passa por um processo de mutação, permanecendo ativa ao longo da vida adulta. O tratamento mais comum para pacientes com intolerância à lactose envolve a retirada total ou parcial do leite e seus derivados, já que a supressão total causa alguns danos à nutrição e à manutenção do organismo.

**Palavras-chave:** Intolerância à lactose. Lactase. Proteínas do leite. Revisão.

## ABSTRACT

*The total or partial deficiency of lactase, responsible for hydrolyzing lactose into glucose and galactose, is popularly known as lactose intolerance. In this work we reviewed the causes and treatments for lactose intolerance. An integrative and retrospective literature review was carried out at the SciELO, MedLine and PubMed databases. Intolerance has three classifications: primary, secondary and congenital. The ontogenetic lactose intolerance or adult primary hypolactasia is the most common form. The secondary deficiency consists of a pathophysiological which results in the absorption of lactose. Congenital lactose intolerance is a genetic inheritance disability that affects infants in the first days of life. In the hypolactasia, aggravation arises in adulthood, just with gradual loss of function of the enzyme that breaks down lactose. This enzyme, present and active during breastfeeding in mammalian, starts losing its function at the weaning. In non intolerant patients this same enzyme passes through a changing process which remains active throughout adult life. The most common treatment for patients with lactose intolerance involves partial or total removal of the milk and its products since the total withdrawal causes some damage to nutrition and maintenance of body.*

**Keywords:** Lactose intolerance. Lactase. Milk proteins. Review.

## INTRODUÇÃO

A intolerância à lactose costuma ser confundida com a alergia às proteínas do leite. Porém, seus mecanismos fisiopatológicos são completamente diferentes. A intolerância à lactose não está relacionada com uma resposta imune. Nessa doença, o processo metabólico da absorção e digestão dos alimentos está alterado, como consequência de uma deficiência enzimática, no caso, da enzima  $\beta$ -galactosidase [1-3].

As principais características que diferenciam a intolerância e a alergia são a origem das reações e os mecanismos fisiológicos envolvidos. Pode-se citar que a alergia é uma reação imunológica causada pelas proteínas presentes no leite de vaca e seus derivados, como a caseína, a lactoglobulina, a lactoalbumina, a soroalbumina e as imunoglobulinas [2,4]. Na

alergia, essas proteínas são reconhecidas pelo sistema imune como antígenos, provocando uma resposta imunológica e desencadeando a reação alérgica [4].

Por outro lado, na intolerância à lactose, a enzima responsável pela hidrólise da lactose apresenta diminuição parcial ou total de sua atividade. Esse quadro clínico tem sido cada vez mais frequente na população mundial, acarretando sintomas que podem consistir desde um simples mal-estar até um choque anafilático. Nesse contexto, a aceitação do leite e de seus derivados por pessoas que apresentam essa deficiência enzimática pode variar de acordo com o grau de sua intolerância [5-7]. A intolerância à lactose pode ser classificada em deficiência primária, secundária ou congênita, como se verá adiante [8,9].

O entendimento da evolução dos casos de intolerância à lactose pode ser de grande relevância

na perspectiva clínica do paciente portador dessa alteração, pois poderá auxiliar no desenvolvimento de novas pesquisas e tratamentos. Assim, o presente trabalho teve como foco pesquisar as diferentes causas da intolerância à lactose, que acomete um número significativo de pessoas, bem como analisar o agravamento dos níveis dessa intolerância na população.

## MÉTODOS

A metodologia aplicada consistiu em levantamento bibliográfico, por meio de um estudo retrospectivo de busca de publicações, artigos científicos e dados de institutos governamentais sobre o tema, publicados preferencialmente entre 2012 e 2016, em âmbito nacional ou internacional.

Foram realizadas análises baseadas nos conteúdos, por consulta na Biblioteca Virtual de Saúde, *Google Acadêmico*, *PubMed* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os artigos de maior relevância para o estudo foram selecionados com base nos descritores. A coleta de informações ocorreu nos meses de fevereiro a outubro de 2016. Foram encontrados 120 artigos, dos quais foram selecionados 26 trabalhos sobre o tema, de acordo com sua relevância parcial para a composição do presente trabalho.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A lactose é um dissacarídeo proveniente do leite de vaca e seus derivados. Ela é composta por dois monossacarídeos: a glicose e a galactose. A intolerância representa a má absorção ou a má digestão de alimentos que contêm esse dissacarídeo. Essa patologia, chamada de hipolactasia, caracteriza-se pela deficiência enzimática da lactase, responsável por hidrolisar a lactose em glicose e galactose, na mucosa do intestino delgado. Esse erro metabólico pode ser ocasionado por deficiência enzimática e

iniciado pela ação de toxinas produzidas por bactérias e fungos [4].

A deficiência congênita de lactose, uma intolerância permanente decorrente de um raro defeito genético, ocorre no recém-nascido e se manifesta em suas primeiras amamentações. Essa deficiência gênica herdada, se não diagnosticada precocemente, pode causar decorrências que podem progredir para o óbito. Já a intolerância ontogenética à lactose ou hipolactasia tipo adulto é a forma mais comum em adultos, decorrente da diminuição da produção de lactase com o avanço da idade [10-12]. Por fim, a intolerância secundária à lactose, também comum, pode ser causada por uma alteração do trato gastrointestinal decorrente de doenças, cirurgias, infecções bacterianas, virais (principalmente por rotavírus) e por protozoários, como a giárdia e a ameba [6,13-15].

### Mecanismos de intolerância

A lactose ingerida na alimentação é transformada em glicose e galactose por uma enzima chamada lactase. A hidrólise da lactose é dependente da enzima produzida pelos enterócitos. A galactase, por sua vez, é sintetizada pelo fígado e depois transformada em glicose, servindo como fonte de energia para o organismo.

Quando ocorre a ausência ou insuficiência da lactase, não há a absorção da lactose, que ficará armazenada no intestino até sofrer a ação de bactérias da flora intestinal, onde será produzido propionato, acetato e butirato. A lactose não absorvida para utilização energética do organismo é recuperada através da absorção dos ácidos graxos pelas bactérias que estão presentes na mucosa do cólon.

Após a absorção intestinal, os gases são expirados pelo pulmão. No método de avaliação de nitrogênio expirado, essa alteração da enzima poderá ser diagnosticada. Esse teste respiratório é um exame que utiliza a medida do hidrogênio respiratório para diagnosticar a intolerância à lactose, sendo o padrão-ouro para o diagnóstico [8,9].

## Classificações

A intolerância à lactose classifica-se como primária, secundária e congênita, cada qual com origem distinta, como descrito.

### Intolerância primária

A intolerância ontogenética à lactose ou hipolactasia primária adulta é a forma mais comum na população. Ela se caracteriza por um declínio fisiológico total ou parcial da produção da enzima lactase nas células intestinais. Esse fenômeno é resultado de uma condição autossômica recessiva [14]. Essa atividade enzimática está presente na vida de todos os mamíferos e diminui gradativamente na época do desmame, desaparecendo até a idade adulta, pois é um processo natural do organismo. Porém, entre os seres humanos, conforme o genótipo do indivíduo, a atividade enzimática passa por uma mutação e se mantém durante a maior parte da vida adulta [10,16].

Essa ausência ou persistência da atividade enzimática na vida adulta é geneticamente determinada. O estado “lactase persistente” é determinado por padrão de transmissão autossômico dominante, enquanto a hipolactasia tem herança autossômica recessiva. Portanto, os indivíduos homocigotos ou heterocigotos para o alelo dominante são absorvedores de lactose, enquanto os homocigotos para o alelo recessivo têm fenótipo não absorvedor de lactose. Esses diferentes fenótipos estão associados à identificação de polimorfismos de nucleotídeo único na região promotora do gene que codifica a lactase [17].

### Intolerância secundária

A deficiência secundária da lactose se define pela existência de uma situação fisiopatológica, que resulta em intolerância à lactose, devido à má absorção ou má digestão da mesma. Esse quadro clínico resulta na perda das células epiteliais, que são responsáveis por produzir a enzima lactase, que degrada a lactose. Quando ocorre lesão tecidual, as

células epiteliais do intestino são substituídas por células imaturas, porém estas são deficientes na produção desta enzimática. Existem diversos fatores que ocasionam tais lesões gastrointestinais. Alguns se destacam e são mais frequentes, como quimioterapia, radioterapia, gastroenterites, diarreia crônica, ressecção intestinal, dentre outros [14,15,18,19].

Na etiologia, também se incluem infecções virais agudas, como, por exemplo, o rotavírus, as parasitoses (como giardíase), a infecção crônica pelo HIV e a doença de Crohn, dentre outras. Todas essas etiologias ocasionam lesão na mucosa do intestino delgado. O diferencial da hipolactasia secundária é que pode ser reversível; assim que o paciente inicia o tratamento da doença de base, a lesão da mucosa é recuperada [14,15,18,19].

### Intolerância congênita à lactose

Essa deficiência é uma herança genética que acomete recém-nascidos, nos primeiros dias de vida após a ingestão da lactose. É considerada uma patologia rara, porém extremamente grave e, se não for identificada no início, pode levar a óbito. É uma doença autossômica recessiva e, assim como a hipolactasia primária, também se caracteriza por uma mutação no gene da lactase que codifica a enzima lactase. Porém, nessa deficiência, ocorre a ausência total ou parcial – e não a diminuição na expressão enzimática, como na intolerância primária [8,9].

São descritos dois tipos clínicos: a alactasia congênita e a intolerância congênita. A alactasia congênita se manifesta com diarreia ácida, desidratação e acidose metabólica desde os primeiros dias de vida, após a ingestão da lactose, seja ela materna ou não. Já a intolerância congênita à lactose apresenta quadro clínico semelhante ao da alactasia, porém acompanhada de lactosúria, aminoacidúria e acidose renal, com vômito predominante [14,15,18,19].

### Incidência e prevalência da intolerância à lactose na atualidade

Estima-se que 75% dos adultos possuem alguma deficiência da enzima lactase. Em todo o

mundo a prevalência dessa alteração é significativa, principalmente na população asiática e sul-americana, onde mais da metade da população é intolerante, a maioria em decorrência da degradação natural da enzima lactase, denominada também como hidrólise expirada. Esses números alarmantes possibilitam considerar a intolerância primária uma condição natural do organismo [15,20,21].

No Brasil, por exemplo, cerca de 35 a 40 milhões de adultos apresentam algum desconforto digestivo após a ingestão do leite de vaca. Essa prevalência é significativa na população negra, com 80% dos casos. Sua principal causa é genética: nos japoneses, 99% apresentam algum tipo de alteração e, nos indígenas, após os quatro anos de idade, a causa é a hidrólise expirada [8,9].

Em Joinville, Santa Catarina, nos anos de 2001 e 2002, foi realizada uma pesquisa para analisar a taxa de prevalência e incidência da intolerância à lactose, nas diferentes faixas etárias. Foram pesquisados 1.088 indivíduos, sendo 37,60% considerados normais, 18,29% considerados como mal absorvedores de lactose e 44,11% como intolerantes à lactose. A faixa etária mais acometida foi de 31 a 40 anos, compondo 11,64% da população [22].

### **Sinais e sintomas da intolerância à lactose**

Nem todas as pessoas que possuem deficiência da enzima lactase apresentam sintomas clínicos, e, apenas quando estes se manifestam, a deficiência passa a ser considerada intolerância à lactose. Alguns dos sintomas apresentados são dores abdominais, aumento do número de evacuações durante o dia, náusea e fezes pastosas e fétidas. Normalmente as fezes são volumosas, espumosas e aquosas. Apesar de em alguns casos o indivíduo apresentar uma diarreia crônica, em muitos casos não ocorre perda de peso significativa [18]. Os sintomas variam de um paciente para outro, o que se deve à osmolalidade e à gordura contida nos alimentos. Os alimentos que possuem alta osmolalidade e conteúdo de gordura levam à diminuição do esvaziamento gástrico, re-

duzindo a gravidade dos sintomas induzidos pela lactose [8,9].

Normalmente, quando a intolerância à lactose se manifesta em crianças, não se consegue diagnosticá-la imediatamente. Isso acontece porque os sintomas da alergia e a intolerância podem ser confundidos, interferindo na identificação. Os sintomas mais comuns em bebês são: choro desesperado, aparecimento de diarreia, queixa de dor abdominal em crianças maiores, causando dores e sofrimento [15,23].

### **Diagnóstico diferencial da intolerância à lactose**

O diagnóstico da intolerância à lactose e da alergia à proteína do leite deve ser feito com cautela, já que o tratamento é baseado na exclusão do leite, que é uma importante fonte de nutrientes presente na alimentação humana. O leite é rico em proteínas de alto valor nutricional; em vitaminas, especialmente as do complexo B, com destaque para a B<sub>2</sub> e B<sub>12</sub>; em minerais, como o cálcio e fósforo; e o leite integral, nas vitaminas A e D [14,24,25].

O diagnóstico da intolerância é baseado no exame físico e na busca completa de detalhes do paciente, em busca de seu histórico gestacional, familiar e alimentar, bem como de fatores desencadeantes, como a introdução precoce de alimentação complementar. No teste oral, que não é um teste invasivo, o paciente ingere uma quantidade desse dissacarídeo, e a glicemia é dosada antes e depois da ingestão, tomando-se como parâmetro que os indivíduos capazes de digerir a lactose apresentam um aumento de glicose no sangue. É também possível medir o hidrogênio (H<sub>2</sub>) no ar expirado após a ingestão oral, pois a fermentação da lactose pelas bactérias presentes no intestino produz H<sub>2</sub>, que é absorvido no intestino e parcialmente eliminado pelos pulmões. Quando se observa um aumento na produção de hidrogênio depois da ingestão da lactose, isso pode significar má absorção de lactose e sua fermentação [23,26-30].

O teste da curva glicêmica, para diagnóstico da intolerância, tem como objetivo verificar a concentração de glicose no sangue de pacientes em jejum no período de oito a dez horas. Nesse teste, as amostras de sangue são colhidas trinta, sessenta e noventa minutos após o paciente ingerir por via oral uma determinada quantidade de lactose pura. Depois da ingestão de lactose, se o paciente apresentar um aumento de glicemia menor que 20mg/%, esse pode ser considerado um indicativo de intolerância à lactose. Já indivíduos que não são intolerantes, depois do teste, apresentam um número maior que 34mg/%, observando-se um aumento bem maior na glicemia [22].

Para o diagnóstico também podem ser utilizados os testes que avaliam a glicose presente no sangue e a galactose presente na urina [23]. Quando dosada a glicose presente no sangue, valores menores ou iguais a 1,1mmol/L podem ser indicativo de uma possível intolerância [31]. Juntamente com esse teste realizado no sangue, também pode ser utilizado o teste de galactose urinária, que é um exame complementar no diagnóstico de intolerância [19,26,27,30,32,33]. Se, entre a terceira ou quarta medição, o paciente apresentar um valor menor que 20mg, pode ser um indicativo de má-digestão de lactose [34].

### **Tratamento para a intolerância à lactose**

Inicialmente é recomendado evitar a ingestão de leite e de seus derivados na dieta, para que se possam diminuir os sintomas. Mas isso pode ser uma grande dificuldade, pois os alimentos com lactose não são identificados na sua composição. Essa obrigatoriedade ainda não está em vigor. As maiores concentrações de lactose podem ser encontradas no leite e no sorvete, enquanto nos queijos a quantidade encontrada é menor [1,23,35-37].

O leite é rico em proteínas de alto valor nutricional, vitaminas e minerais, como o cálcio e o fósforo. Sendo assim, deve-se evitar a exclusão total da lactose na dieta, pois poderá causar um prejuízo nutricional de cálcio, fósforo e vitaminas

para o paciente [14,24,25]. Para evitar esses danos nutricionais, é recomendada a sua reintrodução gradativa, de acordo com os sintomas apresentados inicialmente por cada indivíduo. Nessa etapa, algumas medidas podem auxiliar a adaptação à lactose na dieta, dentre as quais a ingestão de lactose junto com outros alimentos e o fracionamento durante a alimentação do dia [14,23,32,38].

No entanto, se essas condutas não forem eficientes para reduzir os sintomas de intolerância à lactose, algumas medidas farmacológicas podem ser utilizadas. Uma delas é a reposição enzimática com lactase exógena (+ $\beta$ -galactosidase), indicada para deficiências primárias [39]. Esses fármacos têm a capacidade de diminuir os sintomas e os valores de hidrogênio expirado, em indivíduos que são intolerantes à lactose. Podem, ainda, ser complemento a alimentos que contenham lactose ou ser ingeridos com refeições que possuem lactose. Porém, em geral, essas medidas não são capazes de quebrar completamente toda a lactose contida na dieta, apresentando resultados diferentes para cada paciente [39].

### **Aspectos nutricionais da remoção da lactose da dieta**

O aleitamento materno faz parte permanente da alimentação do ser humano, sendo de extrema importância para sua sobrevivência. O leite materno possui níveis adequados de nutrientes para o metabolismo dos neonatos. Também protege contra microorganismos patogênicos e doenças infecciosas, além de reduzir o aparecimento de alergias e intolerâncias [2, 12,22].

Com a maior divulgação de dados, muitas informações, às vezes errôneas, levam à exclusão desse alimento da dieta, o que pode provocar raquitismo, anemia e baixo crescimento [40-42]. Uma das formas mais utilizadas para o tratamento da intolerância à lactose é a exclusão total ou parcial do consumo de produtos que a contenham [1,14, 23-25,38].

O teor e a quantidade do cálcio variam muito nos diversos alimentos, e vários fatores influenciam no seu aproveitamento. O leite de vaca e seus derivados constituem a fonte mais rica em cálcio, na medida em que possibilita o maior percentual de absorção desse mineral, por esse estar na forma não associada. Assim, estudos recentes comprovaram que a sua eliminação na dieta, sem uma adequada substituição, pode afetar a qualidade nutricional, prejudicar o tecido ósseo, causar raquitismo e impactar negativamente determinados índices, como as relações peso/idade, estatura/idade e peso/estatura [6,23,43].

O fósforo, por sua vez, é um mineral encontrado em qualidade significativa no leite de vaca, porém com biodisponibilidade maior no leite materno. Ele atua em cascatas enzimáticas na formação de ATP e no transporte de energia, e, juntamente com o cálcio, tem papel importante no crescimento da massa muscular. A falta desse mineral pode provocar osteomalacia, dores ósseas e taquicardia, dentre outros prejuízos ao organismo humano [44].

O leite também possibilita a ingestão significativa de vitaminas lipossolúveis, como as vitaminas A, D e E, que contribuem para a formação tecidual e ocular e para a multiplicação celular. Dentre as vitaminas hidrossolúveis tem destaque o complexo B, essencial para formação do sistema nervoso e o processo de oxigenação das células [14,24,25]. A carência de vitamina no organismo pode evoluir para avitaminose, que são as doenças provocada pela falta de uma ou mais vitaminas, podendo variar desde uma simples xerofthalmia a uma anemia, ou até mesmo um distúrbio no crescimento [40-42].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura aponta que a intolerância à lactose é muito comum na população e que grande parte dela pode ser considerada intolerante a esse dissacarídeo. Além disso, essa intolerância pode ser facilmente confundida com a alergia à lactose, embora elas possuam mecanismos fisiopatológicos completamente distintos.

Acredita-se que, com o avanço da *Internet* e o crescimento da automedicação, tem aumentado o preconceito referente ao leite, levando muitos pais a excluí-lo da dieta de seus filhos, submetendo-os ao raquitismo, anemia e até mesmo baixo crescimento.

Este trabalho teve como foco trazer um melhor entendimento acerca de quais são os principais motivos do agravamento da intolerância à lactose e sua prevalência na população. Em várias pesquisas, é possível observar que a intolerância primária é a forma mais comum na população. O tratamento consiste inicialmente em evitar a ingestão de leite e de seus derivados na dieta. Também algumas medidas farmacológicas podem ser utilizadas, dentre as quais a reposição enzimática com lactase exógena. A exclusão total da lactose na dieta deve ser evitada, pois poderá acarretar um prejuízo nutricional.

## COLABORADORES

MSC BRANCO e NR DIAS realizaram a pesquisa, revisão da literatura e redigiram o manuscrito. LGR FERNANDES e E BERRO auxiliaram na redação do manuscrito. PU SIMIONI elaborou o projeto inicial, auxiliou na revisão da literatura e redigiu e revisou o manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006 [cited 2015 Mar 6];20(3):467-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/16782524>
2. Walsh J, Meyer R, Shah N, Quekett J, Fox AT. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: Understanding the underlying mechanisms and presentations. *Br J Gen Pract*. 2016 [cited 2016 Nov 29];66(649):e609-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/27481986>
3. Lember M. Hypolactasia: A common enzyme deficiency leading to lactose malabsorption and intolerance. *Pol Arch Med Wewnętrznej*. 2012 [cited 2015 Feb 23];122(Suppl 1):60-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/23222197>
4. Gasparin FSR, Carvalho JMT, Araujo SC. Alergia à proteína do leite de vaca versus intolerância à lactose: as diferenças e semelhanças. *Saúde Pesq*. 2010 [acesso

- 2015 Mar 6];3(1):107-14. Disponível em: <http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1069>
5. Suchy F, Brannon P. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health. NIH Consens State Sci Statements. 2010 [cited 2015 Mar 7]; 27(2):1-27. Available from: [http://europepmc.org/abstract/ med/20186234](http://europepmc.org/abstract/med/20186234)
  6. Vandenplas Y. Lactose intolerance. Asia Pac J Clin Nutr. 2015 [cited 2016 Nov 29];24(Suppl 1):S9-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/26715083>
  7. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. Nutrients. 2016 [cited 2016 Nov 29];10;8(3):157. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/157>
  8. Mattar R, Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: Diagnosis, genetic, and clinical factors. Clin Exp Gastroenterol. 2012 [cited 2015 Mar 6];5:113-21. Available from: <http://www.PubMedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3401057&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  9. Mattar R, Basile-Filho A, Kemp R, Santos JS. Comparison of Quick Lactose Intolerance Test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910C>T associated with primary hypolactasia/lactase-persistence. Acta Cir Bras. 2013 [cited 2016 Nov 29];28 (Suppl 1):77-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/23381829>
  10. Wortmann AC, Simon D, Silveira TR. Análise molecular da hipolactasia primária do tipo adulto: uma nova visão do diagnóstico de um problema antigo e frequente. Rev AMRIGS. 2013;57(4):335-43.
  11. Cardoso AP, Laureano AM, Bulhões AC, Goldani HAS, Oliveira FS, Matte US, *et al.* Análise molecular de hipolactasia primária: teste implementado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev HCPA. 2008 [acesso 2015 Mar 5];28(Suppl):184. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/14452>
  12. Arroyo MAS. Perspectivas para triagem genética da intolerância à lactose: rastreamento do polimorfismo -13910 C/T, no gene MCM6, em neonatos. [tese]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2010 [acesso 2018 Jun 15]. Disponível em: <http://bdtd.famerp.br/handle/tede/74>
  13. Ruchkina IN, Fadeeva NA, Parfenov AI, Shcherbakov PL, Gubina AV, Poleva NI, *et al.* The role of small bowel microflora in the development of secondary lactase deficiency and the possibilities of its treatment with probiotics. Ter Arkh. 2013 [cited 2016 Nov 29];85(2):21-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/23653934>
  14. Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2012 [cited 2014 Dec 30];3(3):29-33. Available from: <http://www.PubMedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3437438&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  15. Grenov B, Briend A, Sangild PT, Thymann T, Rytter MH, Hother A-L, *et al.* Undernourished children and milk lactose. Food Nutr Bull. 2016 [cited 2016 Nov 29];37(1):85-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/26893059>
  16. Wortmann A, Simon D, Mazzoleni L. Mo1886 molecular analysis of adult type hypolactasia in patients with functional dyspepsia: Evaluation of five associated single nucleotide. Gastroenterology. 2013 [cited 2016 Nov 29];144(5 Suppl 1):S686. Available from: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(13\)62538-X/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(13)62538-X/abstract)
  17. Sequeira E, Kaur G, Chintamaneni M. Lactose intolerance: Genetics of lactase polymorphisms, diagnosis and novel therapy. Biomed Rev. 2014 [cited 2016 Nov 29];25:35-44. Available from: <http://press.mu-varna.bg/ojs/index.php/bmr/article/view/1046>
  18. Tumas R, Cardoso A. Como conceituar, diagnosticar e tratar a intolerância à lactose. Rev Bras Clín Ter. 2008 [acesso 2016 Nov 29];34(1):13-20. Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id\\_materia=3697&fase=imprime](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3697&fase=imprime)
  19. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. Scand J Gastroenterol. 1994 [cited 2016 Nov 29];202(Suppl.):26-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/8042016>
  20. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, Delzenne NM, *et al.* Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. Clin Nutr. 2016 [cited 2016 Nov 29];36(4):917-38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/27890486>
  21. Ryan AS, Hay WW. Challenges of infant nutrition research: A commentary. Nutr J. 2016 [cited 2016 Nov 29];15:42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/27103229>
  22. Filho DP, Furlan S. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo: experiência do Laboratório Dona Francisca, Joinville (SC). Rev Saúde Ambient. 2004 [acesso 2016 Nov 29];5(1):24-30. Disponível em: [http://antigo.univille.br/arquivos/1572\\_V5n1Prevalencia.pdf](http://antigo.univille.br/arquivos/1572_V5n1Prevalencia.pdf)
  23. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. Nutrients. 2016 [cited 2016 Nov 29];8(3):157. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/26978392>



24. Thouvenot É, Camu W. Vitamin D and neurology. *Presse Med.* 2013 [cited 2016 Nov 29];42(10):1398-404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/24054766>
25. Sechi G, Sechi E, Fois C, Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutr Rev.* 2016 [cited 2016 Nov 29];74(5):281-300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/27034475>
26. Harrington LK, Mayberry JF. A re-appraisal of lactose intolerance. *Int J Clin Pract.* 2008 [cited 2016 Nov 29];62(10):1541-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/18822024>
27. Teuri U, Vapaatalo H, Korpela R. Fructooligosaccharides and lactulose cause more symptoms in lactose maldigesters and subjects with pseudohypolactasia than in control lactose digesters. *Am J Clin Nutr.* 1999 May [cited 2016 Nov 29];69(5):973-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/10232639>
28. Campbell AK, Waud JP, Matthews SB. The molecular basis of lactose intolerance. *Sci Prog.* 2005 [cited 2016 Nov 29];88(Pt 3):157-202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/16805112>
29. Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 [cited 2015 Feb 23];17(3):371-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/15716664>
30. Peuhkuri K, Poussa T, Korpela R. Comparison of a portable breath hydrogen analyser (Micro H2) with a Quintron MicroLyzer in measuring lactose maldigestion, and the evaluation of a Micro H2 for diagnosing hypolactasia. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998 [cited 2016 Nov 29];58(3):217-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/9670345>
31. Cunha MET, Suguimoto HH, Oliveira AN, Sivieri K, Costa MDR. Intolerância à lactose e alternativas tecnológicas lactose. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde.* 2008;10(2):83-8.
32. Raithel M, Weidenhiller M, Hagel AF-K, Hetterich U, Neurath MF, Konturek PC. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: Levels of investigation and differential diagnoses. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 [cited 2016 Nov 29];110(46):775-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/24300825>
33. Itan Y, Jones BL, Ingram CJE, Swallow DM, Thomas MG. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol.* 2010 [cited 2015 Feb 16]; 10:36. Available from: <http://www.PubMedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2834688&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Pinto L, Almeida P, Baracho M, Simioni P. O uso de probióticos para o tratamento do quadro de intolerância à lactose. *Rev Ciên Inov.* 2015 [acesso 2016 nov 29]; 2(1) Disponível em: [http://faculdadedeamericana.com.br/revista/index.php/Ciencia\\_Inovacao/article/view/15/0](http://faculdadedeamericana.com.br/revista/index.php/Ciencia_Inovacao/article/view/15/0)
35. Keith JN, Nicholls J, Reed A, Kafer K, Miller GD. The prevalence of self-reported lactose intolerance and the consumption of dairy foods among African American adults are less than expected. *J Natl Med Assoc.* 2011 [cited 2016 Nov 29];103(1):36-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/21329245>
36. Barr R, Levine M, Watkins J. Recurrent abdominal pain of childhood due to lactose intolerance: A prospective study. *New Eng J Med.* 1979;300:1449-52. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM197906283002602>
37. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(2):165S-75S.
38. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *United Eur Gastroenterol J.* 2013 [cited 2014 Dec 14];1(3):151-9. Available from: <http://www.PubMedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4040760&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Flood M, Kondo M. Toxicity evaluation of a  $\beta$ -galactosidase preparation produced by *Penicillium multicolor*. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004 [cited 2016 Nov 29];40(3):281-92. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230004001047>
40. Kapil U, Pradhan R. Integrated Child Development Services scheme (ICDS) and its impact on nutritional status of children in India and recent initiatives. *Indian J Public Health.* 1999 [cited 2016 Nov 29];43(1):21-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/11243083>
41. Hall A, Kassa T, Demissie T, Degefie T, Lee S. National survey of the health and nutrition of schoolchildren in Ethiopia. *Trop Med Int Heal.* 2008;13(12):1518-26. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02168.x>
42. Sommer A, Davidson FR, Anney Accords. Assessment and control of vitamin A deficiency: The Anney Accords. *J Nutr.* 2002 Sep [cited 2016 Nov 29];132(9 Suppl):2845S-50S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/12221259>
43. Abid Z, Cross AJ, Sinha R. Meat, dairy, and cancer. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(Suppl):386S-93S.
44. Grance TRS, Serafin PO, Thomaz DMC, Palhares DB. Aditivo homólogo para a alimentação do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso. *Rev Paul Pediatr.* 2015 [acesso 2016 nov 29];33(1):28-33. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S010305821400032X>

Recebido: dezembro 12, 2016  
Versão final: novembro 22, 2017  
Aprovado: fevereiro 7, 2018