

CARLOS EDUARDO RAMOS FERNANDES

INTOLERÂNCIA À LACTOSE

**São Paulo
2014**

CARLOS EDUARDO RAMOS FERNANDES

INTOLERÂNCIA À LACTOSE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter o título de Residência Médica.

Área: Pediatria

Orientador: Dr Abílio de Barros Filho

**São Paulo
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA

Fernandes, Carlos Eduardo Ramos

Intolerância à lactose / Carlos Eduardo Ramos Fernandes. São Paulo: HSPM, 2014.

23 f.

Orientador: Dr. Abílio de Barros Filho

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do HSPM-SP, para obter o título de Residência Médica, na área de Pediatria.

1. Lactose 2. Intolerância 3. Alactasia 4. Hipolactasia 5. Lactase
I. Hospital do Servidor Público Municipal II. Título.

Autorizo a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

São Paulo, ___/___/___

Assinatura do Autor: _____

AGRADECIMENTO

Sou grato à Deus e aos meus pais que me permitiram alcançar esse objetivo; à minha irmã símbolo de capacidade e dedicação; à Camila pela compreensão de minhas prioridades; aos médicos assistentes e funcionários dos setores por onde se deu meu aprendizado por me mostrarem que o sucesso de um trabalho advém de conhecimento, dedicação e respeito; e ao meu orientador Dr. Abílio por toda a confiança depositada e pelo exemplo profissional e humano.

RESUMO

Distúrbios de absorção de carboidratos têm ganhado destaque em consultórios pediátricos, em especial a intolerância à lactose, dissacarídeo abundante na dieta de brasileiros na primeira infância. É diagnóstico diferencial importante em pacientes que apresentam sintomas dispépticos após exclusão de causas orgânicas. Com o advento da biologia molecular novos estudos identificaram alterações genéticas atribuíveis à deficiência da lactase, enzima responsável pela quebra da lactose para monossacarídeos absorvíveis no trato gastrointestinal. A compreensão do mecanismo fisiopatológico da doença permitiu novas abordagens diagnósticas que, embora isoladamente não conceituem a patologia, identificam a má-absorção da lactose que pode estar associada aos sintomas de intolerância a esse carboidrato. Avanços tecnológicos na área nutricional e investimentos de empresas do setor de medicamentos permitiram alternativas para indivíduos intolerantes, evitando-se carências nutricionais identificadas naqueles submetidos à dieta de exclusão da lactose.

Palavras-chave: lactose, intolerância, alactasia, hipolactasia, lactase.

ABSTRACT

Disorders of carbohydrate absorption have gained prominence in pediatric practices, especially lactose intolerance, abundant disaccharide in the Brazilian diet in infancy. It's important differential diagnosis in patients with dyspeptic symptoms after exclusion of organic causes. With the advent of new molecular biology, studies have identified genetical disorders attributable to lactase deficiency, enzyme responsible for the breakdown of lactose to absorbable monosaccharides in the gastrointestinal tract. The understanding of the pathophysiological mechanism of the disease has enabled new diagnostic approaches, although not alone conceptualize pathology, they identify malabsorption of lactose that can be associated with symptoms of intolerance to this carbohydrate. Technological advances in the nutritional area and investment of pharmaceutical companies in the medicine sector allowed alternatives for intolerant individuals, avoiding nutritional deficiencies identified in those undergoing exclusion diet of lactose.

Keywords: lactose, intolerance, alactasia, hypolactasia, lactase.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 PROPOSIÇÃO.....	9
3 DISCUSSÃO	10
4 CONCLUSÃO.....	20
5 REFERENCIAS	21

1. INTRODUÇÃO

Os carboidratos fornecem a maior parte da energia necessária para manutenção das atividades das pessoas. A ingestão diária recomendada de carboidratos é de 50% a 60% do valor calórico total¹. Eles são encontrados nos amidos e açúcares e, com exceção da lactose do leite e do glicogênio do tecido animal, são de origem vegetal. Podem se apresentar na forma de açúcares livres, monossacarídeos e dissacarídeos (p.ex., frutose, sacarose, lactose) e na forma de oligossacarídeos e polissacarídeos (p.ex., dextrinas, amido, glicogênio, celulose).

A lactose tem sua importância dentro da faixa etária pediátrica por constituir a principal fonte de carboidratos dentro do primeiro ano de vida. A sua digestão ocorre no intestino delgado por ação das dissacaridases, enzimas de superfície localizadas na borda em escova dos enterócitos das microvilosidades. A lactase, ou beta-D-galactosidase, é a dissacaridase que converte a lactose em galactose e glicose, monossacarídeos que serão transportados através de mecanismo ativo dependente de sódio para espaço intravascular².

Intolerância à lactose é a síndrome de diarreia, flatulência, dor ou distensão abdominal, ocorrendo após ingestão de lactose³. Os sintomas variam para cada pessoa, provavelmente em função da velocidade de esvaziamento gástrico, do tempo de trânsito, e da quantidade de bactérias colônicas que metabolizam a lactose. A má absorção de lactose nem sempre provoca sintomas de intolerância à lactose⁴.

Como causas da má absorção de lactose são descritas patologias primárias, como a Alactasia Congênita, doença bastante rara com manifestações que se iniciam ao nascimento⁵, e Hipolactasia tipo adulto com prevalência variada conforme grupos étnicos e estudos populacionais⁶. Causas secundárias incluem agressões à mucosa do intestino

delgado que acarretam diminuição das dissacaridasas, como na diarreia persistente associada a desnutrição proteico-calórica, ação de parasitas, infecções intestinais e doença celíaca^{7,8}.

Com o advento da biologia molecular e maior acesso a métodos diagnósticos, a má absorção de carboidratos, em especial a lactose, tem sido alvo de inúmeras pesquisas em todo o mundo. Empresas farmacêuticas e do ramo alimentício têm um interesse cada vez maior no assunto, seja provendo alternativas alimentares para fontes de carboidratos isentas de lactose, ou suplementos que permitam a absorção para indivíduos sintomáticos.

2. PROPOSIÇÃO

Realizar uma revisão de literatura focada no que há de mais recente sobre o tema Intolerância à lactose, objetivando melhor compreensão sobre o distúrbio dentro da faixa etária pediátrica e repercussões na vida adulta.

Para obtenção de dados foram utilizados livros disponíveis em acervo pessoal e na biblioteca da instituição, publicados nos últimos 10 anos, sobre fisiologia médica e áreas de atuação em pediatria, bem como artigos científicos referentes ao tema acessados através de bases de dados Scielo, PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde, predominando os de data de publicação inferior a 10 anos da realização dessa revisão.

Os dados coletados foram submetidos a leitura exploratória de todo o material selecionado, com leitura rápida objetivando verificar se a obra consultada cabia ao interesse do trabalho, posteriormente uma leitura seletiva aprofundando nas partes relacionadas, com subsequente registro das informações extraídas das fontes.

Os dados coletados foram utilizados exclusivamente com finalidade científica.

3. DISCUSSÃO

O leite e seus derivados contêm altas concentrações de lactose, um dissacarídeo formado a partir da galactose e glicose ligados por um beta-galactosídeo. A absorção intestinal da lactose requer que esse dissacarídeo seja hidrolisado para seus componentes monossacarídeos para que estes sejam transportados facilmente através da mucosa intestinal. Uma beta-galactosidase da borda em escova do intestino, a lactase, é a responsável por essa hidrólise.

O leite humano possui elevado teor de lactose, em média 7,1g/100mL, não devendo ser oferecido em alactasia congênita⁹. Ao nascimento, no recém-nascido a termo, as enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos estão em níveis encontrados em crianças maiores e adultos, o que não acontece nos prematuros que tem a capacidade de hidrólise de lactose reduzida a 1/3 das crianças a termo¹⁰.

Nos mamíferos em geral, os índices de lactase se reduzem a cerca de 10% do normal após o desmame. No homem esse fenômeno ocorre em porcentagens variáveis conforme a população⁴, sendo descrito manutenção dos níveis até o 5º ano de vida quando ocorre a queda da atividade da lactase¹¹. Alguns indivíduos apresentam a manutenção dos níveis de lactase durante o restante da infância e até a vida adulta, grupo denominado lactase persistente, outros que sofrem a redução gradual são classificados como portadores da hipolactasia tipo adulto¹².

Na indisponibilidade da beta-galactosidase ou de qualquer outra dissacaridase não haverá absorção de seus respectivos monossacarídeos no intestino delgado, passando rapidamente para o cólon. A lactose, sob ação das bactérias da microbiota colônica, é convertida em ácidos graxos de cadeia curta, gás carbônico, metano e gás hidrogênio, produzindo acetato, butirato e propionato. Os ácidos graxos são absorvidos pela mucosa

colônica, recuperando parte da função energética da lactose mal absorvida. Os gases, após absorção intestinal, são expirados pelo pulmão. Esta fermentação da lactose induz o aumento do trânsito intestinal e da pressão intra-luminal, resultando geralmente em dor e/ou distensão abdominal. Ácidos orgânicos oriundos dessa degradação são responsáveis pela redução do pH intestinal, impossibilitando reabsorção ideal de água e eletrólitos, fenômeno agravado também pelo aumento da osmolaridade intra-luminal. Como resultado pode ocorrer a diarreia ou a presença de fezes amolecidas¹³.

Alguns conceitos são definidos por diversos autores^{3,4,11,12,14} de acordo com a presença e atividade da enzima, e a ocorrência de sintomas:

- I. Lactase não-persistente: na maioria dos humanos a enzima lactase da borda jejunal tem sua atividade reduzida após o desmame. Em alguns indivíduos, essa redução da atividade pode causar sintomas após ingestão de lactose;
- II. Lactase persistente: manutenção de alta atividade da enzima lactase na vida adulta. Esse fenótipo permite digestão de grandes quantidades de lactose;
- III. Má absorção de lactose: digestão ineficaz de lactose devido a lactase não-persistente ou secundária a outras patologias intestinais;
- IV. Intolerância a lactose: sintomas gastrointestinais em um indivíduo com má-absorção de lactose.

Com o advento da biologia molecular foi possível diferenciar a partir de mutações genéticas seus subtipos e variações dentro das causas primárias^{6,11,13-19}. A lactase é codificada por um único gene, LCT, de 50kb localizado no braço curto do cromossomo 2, banda 21. A contrarregulação geneticamente programada do gene da lactase é detectável em crianças a partir do segundo ano de vida.

1. Lactase persistente: duas posições de nucleotídeos no gene da lactase (LCT) foram associadas à persistência da lactase: 13910 e 22018

2. Intolerância à lactose congênita: condição herdada e autossômica recessiva, extremamente grave. Se não diagnosticada precocemente pode levar ao óbito. O recém-nascido apresenta diarreia após amamentação ou receber fórmulas que contenham lactose. Após estudo genético finlandês identificou-se mutações no gene LCT que codifica a enzima lactase, sendo encontrado em 84% dos pacientes a mutação homozigótica c.41.70T-A (Y1390X) designada “FINmajor”^{14,20,21}. Com dieta restritiva de lactose os sintomas desaparecem e os recém-nascidos têm crescimento normal.
3. Intolerância à lactose primária tipo adulto ou hipolactasia de implantação tardia: manifestações clínicas em escolares, adolescentes e adultos com produção e atividade de lactase reduzidas, quando expostos a alimentos que contenham lactose. Foram detectados dois polimorfismos *LCT*-13910C>T e *LCT*-22018G>A acima do locus *LCT*, sendo que a variante polimórfica *LCT*-13910C>T apresentou associação completa à não persistência da enzima lactase em indivíduos de quatro populações distintas (França, América do Norte, Coreia do Sul e Alemanha)¹⁴. Os indivíduos com o genótipo CC apresentaram sintomas de intolerância à lactose, enquanto os com genótipo CT e TT toleraram a lactose, confirmando achados em estudos anteriores de que a intolerância a lactose primária do tipo adulto é traço recessivo⁴. A diferença entre a hipolactasia primária do adulto e a intolerância à lactose congênita é molecular: na primeira, a enzima lactase é normal, mas diminui a expressão ao longo da vida; na segunda a enzima lactase está ausente, ou é truncada.
4. Intolerância à lactose secundária: deficiência secundária de lactase e subsequente má absorção da lactose, não sendo evidenciada característica genética que resulte no seu desenvolvimento. Etiologias incluem infecções intestinais, por exemplo

rotavírus, causando lesão em intestino delgado com perda das células epiteliais do topo das vilosidades, onde está depositada a lactase²². As células epiteliais imaturas que substituem são em geral deficientes de lactase, levando a deficiência de lactase com a gravidade e a sintomatologia variável. Giardíase, criptosporidíase e outras parasitoses que afetem a região proximal do intestino delgado em geral levam a má absorção da lactose por lesão direta das células epiteliais pelo parasito²³. Os sinais e sintomas de intolerância à lactose também podem ser observados em enteropatias autoimunes, doença de Crohn e doença celíaca, sendo muitas vezes uma ponte para o diagnóstico dessas doenças, quando há suspeita de causa secundária e está descartada a possibilidade de doença infecciosa²⁴. Crianças com desnutrição grave desenvolvem atrofia de intestino delgado resultando em deficiência secundária de lactase²⁵.

O diagnóstico parte do relato dos sintomas de intolerância à lactose pelo paciente, incluindo distensão abdominal, flatulência, dor tipo cólica e diarreia. Os sintomas podem ser relatados com proporcionalidade à quantidade de lactose ingerida. Uma quantidade menor, como 12g de lactose, quantidade disponível em um copo de leite de 200mL pode ser suficiente para causar sintomas em crianças com dor abdominal crônica²⁶. A lactose não absorvida serve como substrato para bactérias colônicas, metabolizando-a em ácidos graxos de cadeia curta e gases, que incluem metano, dióxido de carbono e hidrogênio, resultando na flatulência.

Na suspeita de intolerância à lactose uma dieta isenta desse dissacarídeo pode ser testada, sendo importante eliminar todas as fontes de lactose. Há divergências em estudos recentes acerca da especificidade da anamnese para se recomendar uma dieta

de exclusão²⁷, citando a importância de utilizar outras ferramentas diagnósticas na ausência da pesquisa do gene relacionado a hipolactasias primárias²⁸.

1. Medida do H₂ respiratório: idealizado a partir do conhecimento de que a flora intestinal, agindo sobre os carboidratos, determina a produção no intestino de gás hidrogênio, que é absorvida e eliminado pelos pulmões. A elevação dos níveis de H₂ no ar expirado indica defeito na digestão ou absorção. É método bastante valorizado por não ser invasivo e de boa sensibilidade, com revisão de diversos estudos recentes apontando sensibilidade de 88% e especificidade de 85%²⁹. Um aumento de 20ppm de hidrogênio em cerca de uma hora pode ser considerado uma indicação de má digestão de lactose. Possui limitações por depender da flora bacteriana intestinal, sendo citados falso-negativos em recém-nascidos ou pacientes submetidos a antibioticoterapia oral²⁸. Depende de cromatógrafo específico e, portanto, não é acessível à maioria dos serviços no Brasil². Em cerca de 15% dos pacientes predomina flora produtora de metano: *Methanobrevibacter smithii*, o hidrogênio não se eleva¹⁴. É descrita também a administração de lactulose para avaliar microbiota produtora de hidrogênio³⁰. Outro teste de respiração é o teste do CO₂ expirado, onde após ingestão de lactose marcada com C¹³ mede-se o ¹³CO₂ expirado. É alternativa ao C¹⁴ por este ser radioativo³¹.
2. Teste da curva glicêmica: consiste em verificar a concentração de glicose no sangue de pacientes em jejum de 8 a 10 horas, e em amostras de sangue colhidas 15, 30 e 60min após a administração oral de lactose pura, na concentração de 2g/kg de peso do paciente, sem exceder a dose de 50g. A

dosagem de glicose é realizada pelo método Glicose-oxidase. O resultado é dado em mg/dL de glicemia. Indivíduos com intolerância apresentam um aumento de glicemia de menos de 20mg/dL enquanto indivíduos normais apresentam aumento de mais de 34mg/dL na glicemia após a administração das doses de lactose³¹. São descritos resultados falsos-positivos de 23% a 36%^{27,29,31}. Vários fatores influenciam os resultados desses testes de tolerância, como a variação não uniforme da glicemia por fatores como velocidade de esvaziamento gástrico ou consumo periférico da glicose.

3. Testes moleculares: os métodos tradicionais de avaliação de má absorção e intolerância a lactose disponíveis são eficazes, porém podem causar desconforto aos pacientes, como vômitos, distensão abdominal, cólica e diarreia. Desenvolveram-se testes moleculares a fim de identificar a relação entre a presença de mutação genética no gene lactase-florizina hidrolase e a má absorção de lactose. A análise de polimorfismo C/T13910 e G/A22018 do gene da lactase-florizina hidrolase mostra a predisposição a ser intolerante à lactose, não permitindo afirmar intolerância no momento do exame¹⁴.
4. *Quick lactase test*: através de endoscopia digestiva alta é obtida biópsia da segunda porção do duodeno, e através de kit específico é medida a atividade de dissacaridases. Exame invasivo que dificulta aplicação clínica, apresentou sensibilidade e especificidade de 100% em comparação ao teste biomolecular²⁹. A vantagem da endoscopia seguida de biópsia é que permite identificar algumas causas de intolerância à lactose secundárias, como doença celíaca. Em estudo recente pacientes que relataram sintomas dispépticos após ingestão de leite e derivados foram submetidos a

questionário para avaliar o grau de intolerância à lactose, bem como ao teste expiratório após administração de lactose concentrada e também ao *quick test*. Este último apresentou sensibilidade de 72% enquanto o teste respiratório 60%. Quanto ambos positivos a sensibilidade foi de 83%. Após resultado positivo em alguns dos testes ou questionário foram submetidos a dieta de exclusão da lactose, sendo que os pacientes com *quick teste* positivo apresentaram mais comumente melhora dos sintomas em relação aos com teste expiratório alterado, 98% e 81% respectivamente¹².

O tratamento da intolerância à lactose não deve objetivar reduzir a má absorção mas melhorar os sintomas dispépticos. Reduzir a ingesta de lactose é mais recomendada pelos autores analisados pois em alguns estudos cegos a maioria dos pacientes que referiram intolerância puderam ingerir quantidades de até 12g de lactose sem apresentar sintomas⁹. Foi identificada relação entre a quantidade de lactose ingerida e a magnitude dos sintomas na grande maioria dos casos, e não há consenso na quantidade da ingesta máxima a ser recomendada, sendo recomendado pelos autores individualizar por paciente.

A reposição da lactase é outra opção, embora seja relatado por pacientes alteração na palatabilidade pelo sabor mais doce da glicose e galactose produzidas na digestão da lactose em relação ao açúcar original. Pessoas intolerantes à lactose podem ingerir produtos fermentados derivados de leite como iogurtes, queijos e leites hidrolisados, por conta do reduzido teor de lactose proveniente da fermentação por bactérias. Outra alternativa seria a ingestão de produtos isentos de lactose. No Brasil já são disponíveis leites com baixo teor de lactose, o doce de leite com lactase, os lácteos fermentados e os queijos duros.

Os produtos lácteos fermentados são recomendados para pessoas com má digestão da lactose devido à presença de lactase proveniente de microorganismos envolvidos na fermentação, como *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* e *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* encontrados no iogurte por exemplo³².

Os queijos duros também são recomendados pois durante processo de fabricação grande parte da lactose fica no soro, restando parte sólida e a grande maioria da lactose restante é transformada em ácido láctico.

Produtos de soja tem destaque no mercado atual, embora haja preocupação na biodisponibilidade de cálcio e vitaminas desses compostos, sem estudos que permitam comparação.

Não há no Brasil recomendação específica para rotulagem de produtos que contenham lactose, apenas para medicamentos. Já é regulamentada a venda de alimentos com baixo teor de lactose, mas não há registro sobre enzimas e preparados comercializados no país³³.

Mudanças na ingestão de leite e derivados na dieta de crianças pequenas podem resultar em carências nutricionais que poderão perdurar por toda vida. As crianças na primeira infância e os lactentes com deficiência de lactase não devem ingerir fórmulas infantis ou alimentos contendo lactose, até que se tornem capazes de tolerar e digerir a lactose. A restrição parcial ou total da ingestão de leite e seus derivados é suficiente para controlar os sintomas. A ingestão de leite, fracionadas em pequenas porções no decorrer do dia podem ser toleradas, por crianças maiores e adultos, porém esta é uma questão absolutamente individual. São várias as opções para substituição do leite de vaca para a alimentação do lactente. Infelizmente, a maioria delas é totalmente inadequada para as necessidades nutricionais desta faixa etária. Nos lactentes intolerantes à lactose, nenhum outro leite de mamíferos, que não da família dos Otariidae como o leão-marinho, pode

substituir o leite de vaca, pois todos contêm lactose. Em nosso meio, o mais comum é o leite de cabra, que estaria contraindicado como substituto. Outras bebidas à base de arroz ou soja são isentas de lactose, porém seu conteúdo nutricional não é equivalente ao do leite de vaca a ponto de poderem substituí-lo¹⁹. Fórmulas infantis isentas de lactose, a base de leite de vaca, são a melhor escolha para a substituição para aquelas crianças intolerantes à lactose. Fórmulas infantis à base de proteína isolada de soja também são uma opção para crianças maiores de seis meses, uma vez que são adequadas às necessidades do lactente e não contêm lactose na sua composição³⁴.

A retirada de leite e seus derivados é preocupante, por se tratar da maior fonte de cálcio, pois as propriedades deste mineral estão presentes principalmente no crescimento e desenvolvimento na infância e adolescência, por isso é que se deve avaliar o consumo de cálcio pela dieta, que, em casos de deficiência ou baixa ingestão de cálcio, é recomendado que ocorra a suplementação².

É indicado o consumo de vegetais de cor verde escura como o brócolis, a couve, o agrião, a mostarda, o repolho, o nabo, peixes que tenham ossos moles como o salmão e sardinhas, mariscos e camarão, que são fontes ricas de cálcio.

Outra estratégia envolve o uso de probióticos e prebióticos que alterem a microbiota intestinal e possam ter efeitos benéficos em pessoas com má absorção de lactose.

Os probióticos podem atuar em dois níveis: hidrólise de lactose no produto lácteo e intestino delgado, ou a nível da fermentação colônica.

A capacidade hidrolítica do probiótico pode ser utilizada para reduzir a quantidade de lactose no produto, como ocorre no iogurte. Ou ainda para aumentar a capacidade hidrolítica no intestino delgado, podendo a cepa estar viva ou sofrendo lise no local para seu efeito. O *Lactobacillus acidophilus* é uma bactéria tolerante aos sais biliares que

reduz os sintomas dispépticos quando associado ao leite em comparação ao mesmo produto sem esse microorganismo³⁶. O *Lactobacillus delbrueckii* no leite pode aumentar atividade da beta-galactosidase. Os microorganismos não precisam necessariamente estarem vivos contanto que suas membranas permaneçam intactas para proteger a enzima durante a passagem gástrica.

Prebióticos como frutooligossacarídeos tem sido utilizados em estudos recentes para avaliar manifestações clínicas a partir de uma indução na mudança da microbiota colônica, sem efeitos específicos encontrados³⁷.

4. CONCLUSÃO

A intolerância à lactose é causa comum de dores abdominais em crianças e adolescentes e deve ser sempre avaliada em crianças que apresentem sintomas dispépticos na ausência de doença orgânica. O distúrbio pode se apresentar como de origem primária decorrente da ausência ou da baixa expressão gênica decodificadora da lactase, ou ainda secundário à patologia que interfira na disponibilidade ou meio de ação da enzima. É comum a todas as populações a redução da expressão do gene da lactase a partir do segundo ano de vida, embora o fenótipo varie conforme etnia e localidade, com forte correlação a média de consumo de leite e derivados. São disponíveis diversos exames complementares para detecção da má absorção da lactose, observando-se boa sensibilidade no teste de hidrogênio expirado, com pouca aplicabilidade clínica por não haver disponibilidade adequada de capnógrafos específicos no Brasil. Vem crescendo o interesse nesse tema por pesquisadores e empresas farmacêuticas e alimentícias, permitindo aos portadores de intolerância à lactose alternativas dietéticas, reduzindo o prejuízo social e nutricional, como a baixa ingestão de cálcio subsequente à dieta de exclusão do leite.

REFERENCIAS

1. Seyffarth AS. *Manual de nutrição profissional da saúde*. 1ª ed. Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo 2009 pp 7-8.
2. Fernandes MIM, Galvão LC, Collares EF. Má digestão e má absorção de carboidratos na infância. In Júnior DC, Burns DAR, Lopez FA. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*, 3ª ed. Manole: Barueri, SP, 2014, pp 1101-1110.
3. Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, et al. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements* 2010; 27: 1-27.
4. Sahi T. Hypolactasia and lactase persistence. Historical review and the terminology. *Scand J Gastroenterol*. 1994; 202:1-6.
5. Lentze MJ. Molecular and cellular aspects of hydrolysis and absorption. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61(suppl): 946-951.
6. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Ann Rev Genet*. 2003; 37:197-209.
7. Cassol CA et al. Perfil clínico dos membros da associação dos celíacos do Brasil: regional de Santa Catarina (ACELBRA-SC). *Arq. gastroenterol*, v. 44, n. 3, p. 257-265, 2007.
8. Oliva CAG et al. Suporte nutricional nas diarreias aguda e persistente. *Gastroenterologia e nutrição*, 2001.
9. Bottaro SM; Batista CRV. Leite Humano com Baixo Teor de Lactose: uma alternativa no tratamento da intolerância secundária à lactose em crianças. *Revista Contexto & Saúde*, v. 2, n. 02, p. 101-114, 2013.
10. Johnson LR. Digestion and absorption. In: *Gastrointestinal physiology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007 p107-26.
11. Montgomery RK, Büller HA, Rings EHM, Grand RJ. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. *FASEB J*. 1991;5:2824-32.
12. Misselwitz, B et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal*, v. 1, n. 3, p. 151-159, 2013.
13. Mattar, R; Mazo, DFC; Carrilho, FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clinical and experimental gastroenterology*, v. 5, p. 113, 2012.

14. Mattar, R; Mazo, DFC. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo , v. 56, n. 2, 2010 .
15. Friedrich, DC et al. Several different lactase persistence associated alleles and high diversity of the lactase gene in the admixed Brazilian population. PLoS one, v. 7, n. 9, p. e46520, 2012.
16. Lember, M. Hypolactasia: a common enzyme deficiency leading to lactose malabsorption and intolerance. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, v. 122, n. 1, p. 60-64, 2012.
17. Khabarova, Y et al. Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia. World journal of gastroenterology: WJG, v. 15, n. 15, p. 1849, 2009.
18. Di Rienzo, T et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. Eur Rev Med Pharmacol Sci, v. 17, n. 2 Suppl, p. 18-25, 2013.
19. Heyman, MB et al. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics, v. 118, n. 3, p. 1279-1286, 2006.
20. Tomar, BS. Lactose Intolerance and Other Disaccharidase Deficiency. The Indian Journal of Pediatrics, p. 1-5, 2014.
21. Gerbault, P et al. Lactose malabsorption and nutrition. Advanced Nutrition and Dietetics in Gastroenterology, p. 202-209, 2014.
22. Huang, Y et al. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. Journal of clinical gastroenterology, v. 48, n. 1, p. 37-42, 2014.
23. Wiley, J. Giardiasis and other intestinal protozoal infections. Lecture Notes: Tropical Medicine, p. 190, 2014.
24. Grimheden, P et al. Lactose intolerance in children is an overdiagnosed condition. Risk of missing intestinal diseases such as IBD and celiac disease. Läkartidningen, v. 109, n. 5, p. 218, 2012.
25. Nyeko, R et al. Lactose intolerance among severely malnourished children with diarrhoea admitted to the nutrition unit, Mulago hospital, Uganda. BMC pediatrics, v. 10, n. 1, p. 31, 2010.
26. Gremse DA, Greer AS, Vacik J, DiPalma JA. Abdominal pain associated with lactose ingestion in children with lactose intolerance. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42:341-345
27. Rollan, A et al . Comparative performance of symptoms questionnaire, hydrogen test and genetic test for lactose intolerance. Rev. méd. Chile, Santiago , v. 140, n. 9, Sept. 2012.

28. Jellema, P et al. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM*, v. 103, n. 8, p. 555-572, 2010.
29. Marton, A.; Xue X.; Szilagy, A. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of lactose breath hydrogen or lactose tolerance tests for predicting the North European lactase polymorphism C/T-13910. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 35, n. 4, p. 429-440, 2012.
30. Reis, JC dos; Morais, MB; Fagundes-Neto, U. Teste do H₂ no ar expirado na avaliação de absorção de lactose e sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado de escolares. *Arq. gastroenterol*, v. 36, n. 4, p. 169-76, 1999.
31. Da Cunha, MET et al. Intolerância à lactose e alternativas tecnológicas. *UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 10, n. 2, 2014.
32. Pereira, MCS et al. Lácteos com baixo teor de lactose: uma necessidade para portadores de má digestão da lactose e um nicho de mercado. *Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes*, v. 67, n. 389, p. 57-65, 2012.
33. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 205, de 14 de novembro de 2006. Aprova o Regulamento técnico sobre enzimas e preparações enzimáticas para uso na produção de alimentos destinados ao consumo humano conforme a sua origem, constante do anexo desta Resolução. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília*, 17 nov. 2006.
34. Rocha, LC et al. Intolerância à lactose: conduta nutricional no cuidado de crianças na primeira infância. 2012.
35. Heaney, RP. Dairy intake, dietary adequacy, and lactose intolerance. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, v. 4, n. 2, p. 151-156, 2013.
36. Vonk, RJ et al. Probiotics and Lactose Intolerance. 2012.
37. Newburg, DS Prebiotics and Lactose Intolerance. *Lactose Intolerance and Health Program and Abstracts*, p. 105, 2010.