



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

CAROLINE MORAES TOSTA

160116121

ELABORAÇÃO DE DIRETRIZ CLÍNICA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA
INTOLERÂNCIA À LACTOSE

Brasília - DF

2023

CAROLINE MORAES TOSTA

ELABORAÇÃO DE DIRETRIZ CLÍNICA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA
INTOLERÂNCIA À LACTOSE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do grau de bacharel em Farmácia
pela Universidade de Brasília.

Professor Orientador: Dr. Rafael Santos Santana

Brasília - DF

2023

CAROLINE MORAES TOSTA

**ELABORAÇÃO DE DIRETRIZ CLÍNICA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA
INTOLERÂNCIA À LACTOSE**

A Comissão Examinadora, abaixo identificada, aprova o Trabalho de Conclusão do Curso de
Administração da Universidade de Brasília da aluna

Caroline Moraes Tosta

Presidente/ Orientador: Professor Dr. Rafael Santos Santana - (UnB)

Co-orientadora: Professora Dra. Ana Paula de Oliveira Barbosa - (UnB)

Membro: Mestra Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves - (Ministério da Saúde/UnB)

Membro: Mestra Laís Bié Pinto Bandeira - (Ministério da Saúde/UnB)

Brasília, 15 de fevereiro de 2023

AGRADECIMENTOS

Dedico esse trabalho, bem como toda a minha formação a minha mãe, Vanessa Caroline Moraes Brito, que me incentivou a ser uma profissional, muito antes de me formar, me auxiliou nos estudos para entrar na Universidade de Brasília, me incentivou a estudar sempre, bem como a ser melhor a cada dia naquilo que me dedico. Me ajudou a escolher meu curso, bem como me ensinou a ter foco mesmo durante todo o meu curso e seu tratamento de câncer. Agradeço por ter me ajudado sempre e a ter me ensinado a viver de uma forma diferente. Me ajudou a ter foco, quebrar barreiras e a conquistar cada passo com garra e determinação, assim como ela fez até seu último dia de vida.

Agradeço também a minha avó, Valéria Brito, por me ajudar diariamente e apoiar a minha vontade de cursar uma universidade, me proporcionando tudo o que eu preciso, sem essa ajuda seria impossível rs. Agradeço ao meu avô Walter Luiz Lock Moraes Brito, por ter me inspirado a ser a melhor profissional da área da saúde, por me tirar da cadeira todos os dias e fazer uma caminhada matinal (para manter a mente, a paciência e a vitamina D em dia). Não posso esquecer do Zorro, meu melhor amigo e companheiro de todas as horas, que chegou bem depois da metade do curso, mas sem ele meus dias de estudos não seriam os mesmos. Agradeço ao meu namorado, Victor Shumyatsky pelo apoio diário e total aos estudos nesses últimos meses, agradeço também as minhas tias Carla Tatiana Brito e Carla Adriana Brito Soares e aos meus primos maternos Luigi Adriano Brito Soares, Giovanna Graziella Brito Soares, Thalbata Louise Brito Soares e Kurt Walter Dietze pelo apoio, puxões de orelha e pelos bons momentos de descontração proporcionados e a minha irmã Luisa Moraes Tosta pela ajuda durante esse processo.

Agradeço a minha família paterna, meu pai, Marcio Luis Rodrigues Tosta, minha avó Stela Maria Rodrigues Tosta, meu tio Eduardo Augusto Rodrigues Tosta, meu avô Antonio Nelson Rodrigues Tosta, minha tia Giovanna Menegaz, meus primos Alice Tosta e Augusto Tosta que me apoiaram durante a jornada acadêmica.

Agradeço também aos professores e colegas (principalmente, Larissa Rodrigues, Marcela Oliveira, Mariana Morais, Alessandra Rodrigues) que me acompanharam durante o curso de farmácia, aturaram minha agitação e pensamentos de outro planeta, bem como as minhas inúmeras dúvidas durante e fora da aula. Esse apoio foi fundamental, durante esse processo, bem como foi bastante importante durante a minha formação.

Agradecimento ao professor Dr. Rafael Santos Santana, por aceitar me orientar durante esse trabalho e a me ajudar neste processo.

Vai viver!

RESUMO

Devido à alta incidência de pacientes com intolerância à lactose, muitas vezes, eles não são diagnosticados e aconselhados sobre as formas de tratamento desse problema e com isso acabam promovendo o auto diagnóstico, bem como auto cuidado. O auto manejo se não correto, pode levar a problemas mais sérios de saúde, interferindo por exemplo, na saúde óssea do paciente, principalmente em caso de exclusão de leite e seus derivados da dieta.

Esse trabalho abrange uma proposta de elaboração de diretriz clínica para o cuidado farmacêutico de pessoas com intolerância à lactose, visando a melhora dos sintomas e consequentemente, qualidade de vida do paciente.

Para formulação desta diretriz foram feitas buscas em dezesseis bases de dados, utilizando descritores variados, tendo como tema central, a intolerância à lactose. Juntamente a essas buscas, foram feitas buscas pontuais, para complemento ao tema.

As propostas desta diretriz vêm com intuito de auxiliar o farmacêutico na tomada de decisão perante o paciente, tendo em vista as evidências, ainda que poucas e em constante evolução. Bem como a carência de diretrizes nacionais envolvendo esse tema.

Palavras-chave: Intolerância à lactose; Hipolactasia primária; Hipolactasia Secundária

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	07
Contextualização.....	07
Problematização.....	08
OBJETIVO.....	11
METODOLOGIA	12
RESULTADO - Diretriz de Cuidado Farmacêutico na Intolerância à Lactose.....	18
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

A intolerância à lactose é considerada uma síndrome que causa uma variedade de sintomas, principalmente os gastrointestinais, causados em sua grande maioria pela má absorção da lactose.

A deficiência de lactase ou hipolactasia, pode causar esses sintomas de intolerância à lactose. Existem quatro tipos de hipolactasia: hipolactasia primária, hipolactasia secundária, hipolactasia congênita e hipolactasia do desenvolvimento. (1-3)

A **hipolactasia primária** tem como causa problemas genéticos hereditários causados principalmente pelo declínio da atividade enzimática da lactase, enzima responsável pela metabolização da lactose em glicose e galactose. Sem essa conversão o organismo não absorve e pode promover a intolerância à lactose.

A deficiência está relacionada com o aumento da idade e ao desmame, onde as crianças deixam de ter uma dieta exclusiva de leite e passam a consumir outros tipos de alimentos e nutrientes. (1-8) Desse modo cerca de 70% da população mundial pode possuir a hipolactasia primária. (1-3,5)

A **hipolactasia secundária** é considerada menos prevalente que a hipolactasia primária e pode apresentar maior atividade da enzima lactase. A causa pelo qual os sintomas aparecem advém de uma doença ou tratamento que danifica as microvilosidades da mucosa do intestino delgado (local de atuação da lactase) e com isso interferem na absorção da lactose. Doenças como infecções, síndrome do intestino irritável, giardíase, fibrose cística, doença de Crohn, doença celíaca, gastroenterite e alguns tratamentos como radioterapia, quimioterapia ou o uso de antibióticos, podem causar esse tipo de dano e conseqüentemente gerar os sintomas de intolerância à lactose. (1-3,5,7-13)

Há também a **hipolactasia congênita**, que é rara e é diagnosticada quando o bebê consome leite pela primeira vez. Pode ser bastante perigosa caso não seja diagnosticada a tempo, pois pode gerar diarreia prolongada e conseqüentemente perda de muitos eletrólitos. (2-5)

Por fim, a **hipolactasia do desenvolvimento**, acomete bebês que não tiveram seu sistema digestório completamente desenvolvido e com isso a mucosa intestinal não está com seu funcionamento normal. Esse tipo de hipolactasia acomete recém-nascidos que nasceram com menos de 34 semanas de gestação. Esse tipo de hipolactasia é resolvido após o crescimento da criança e desenvolvimento do intestino, favorecendo então a melhora dos sintomas. (1,3,11,14)

Os sintomas de intolerância à lactose aparecem quando a lactose presente, principalmente em produtos lácteos e seus derivados, sofre metabolização incompleta pela lactase presente no intestino delgado e acabam passando para o cólon, lá as bactérias presentes podem transformar a

lactose em ácidos graxos de cadeia curta e gases diversos. Esses gases podem ser reabsorvidos ou provocarem juntamente com o aumento de água no lúmen intestinal, o aparecimento dos diversos sintomas de intolerância à lactose. (2,4–6,8–11,13,15–18)

Esses sintomas englobam principalmente os gastrointestinais como, dores abdominais, inchaço abdominal, flatulência, ruídos intestinais, diarreia, náuseas e vômito. (2–5,9–14,17–21) Mas existem outros, extra intestinais, que podem ser complementares a este distúrbio, como cefaleia, tontura, perda de concentração, diminuição da memória recente, cansaço, dores nas articulações e músculos, depressão, aumento de micção, dentre outros. (4,9,10,14,16,18,21)

1.2 Problematização

Na diretriz proposta, somente serão abordados os tipos de hipolactasia primária e hipolactasia secundária, pelo fato dos outros dois terem menor prevalência na população, em comparação às demais.

Diante da alta prevalência da intolerância à lactose e da falta de diretrizes clínicas e materiais voltadas a esse problema, envolvendo o cuidado farmacêutico, é importante promover uma diretriz voltada a pacientes com intolerância à lactose. A proposta de elaboração de uma diretriz visa estabelecer um compilado de informações embasadas em evidências, tendo em vista uma linguagem mais fácil e adaptada para o farmacêutico. Além disso, apesar da alta incidência de pessoas com esse problema, essa temática não é abordada em cursos de graduação de farmacêuticos e com isso, a elaboração de uma diretriz com informações sobre a intolerância à lactose, visa também capacitar esse profissional.

Pelo farmacêutico estar em contato diário com a população ele deve estar apto a promover a atenção e segurança em saúde. As intervenções atuais que beneficiam o alívio dos sintomas de intolerância à lactose e que estão disponíveis para serem comercializadas, são isentas de prescrição. São elas: lactase, probióticos, bem como os suplementos alimentares como o cálcio e a vitamina D, que estão sendo ofertados para possível deficiência de nutrientes e vitaminas, em caso de pacientes que diminuem o consumo do leite e não possuem uma alimentação que oferta a quantidade mínima necessária para manter os níveis adequados dos mesmos. Outros tipos de intervenções estão sendo estudados para auxiliar no tratamento de intolerância à lactose, entretanto precisam de maior quantidade de estudos, são os prébióticos, tilactase e uma novidade terapêutica de origem natural (NTN). (25)

As alternativas de tratamento englobam mais a parte de adaptação da dieta do que o tratamento farmacológico propriamente dito e o papel do profissional é também saber intervir e orientar o paciente nesses casos. Dentre as **intervenções não farmacológicas** disponíveis estão a **retirada completa de alimentos que possuem lactose** (principalmente lácteos e não lácteos), o que é bastante complexo, principalmente se tratando de alimentos não lácteos. Esses alimentos não lácteos

como biscoitos, pães, margarina, molho para salada, sopas instantâneas, dentre outros, possuem a lactose oculta, ou seja, apesar de contê-la em sua composição, a lactose não é habitualmente reconhecida/considerada pelos consumidores. Vale ressaltar que não deve ser uma exclusão por um longo período e sim para fins de **investigação** da intolerância à lactose, desde que identificado que o alimento esteja provocando os sintomas.(1–3,18) Em alguns casos, onde o paciente está com sintomas graves, recomenda-se a exclusão de lácteos (6,7,9), sempre com auxílio de um médico. (14)

Para pacientes com **hipolactasia primária**, após a retirada da lactose da dieta, estudos recomendam a **reintrodução de alimentos lácteos gradativamente** até um limiar aceitável de lactose (média de 12g de lactose ingeridos em dose única) e **não a exclusão completa de lactose**. (1,8–10,12,13,17,22,23) Dentre as adaptações que também podem serem feitas, há a substituição de alimentos lácteos por alimentos que são lactose reduzido ou zero lactose (substituição de queijos com maior quantidade de lactose, como os queijos frescos, por queijos com menor quantidade de lactose, como os queijos maturados; substituição de leite puro por iogurte; ou substituição de leite integral, por leite zero lactose) essas substituições tentem a ter uma maior aceitação por pacientes que possuem intolerância à lactose. (1–6,11,13,17,18,20)

Dentre as mudanças que podem ajudar os pacientes com intolerância à lactose, existe também a alternativa de substituição de produtos lácteos por alimentos que não possuem lactose, como é o caso das bebidas à base de plantas (por exemplo, bebidas a base de ervilha) entretanto vale ressaltar que não é uma substituição nutricionalmente compatível. (2,3,7) Substituir lácteos comumente consumidos por alimentos contendo probióticos diminuem os sintomas. Uma adaptação que pode ajudar na diminuição dos sintomas é ingerir lácteos com outros alimentos, com intuito de retardar o esvaziamento gástrico e conseqüentemente aumentar o tempo de trânsito intestinal. (7,12,18,24)

Ao reduzir da dieta o consumo de leite, pode ser necessário a reposição de nutrientes através da dieta (principalmente o cálcio e vitamina D) e aumento da exposição ao sol (vitamina D) beneficiando a saúde óssea.(1,2,5,21)

Em alguns casos recomenda-se a diminuição da ingestão de Oligo, Di, Monossacarídeos e polióis (FODMAPs), para alívio completo dos sintomas. Pois assim como a lactose podem sofrer fermentações em pacientes que possuem certa tolerância a este tipo de alimento. (9,17,21,23) Em contrapartida, ao evitar alimentos como laticínios e FODMAPs, o paciente pode sofrer um aumento de custos para adaptação da dieta, bem como um aumento do estresse ao se submeter nesse processo. (21)

Dentre as **intervenções farmacológicas** que vem sendo utilizadas para alívio e melhora dos sintomas de intolerância à lactose, há a **lactase**, que é uma β -D-galactosidase responsável pela quebra de lactose em glicose e galactose e vem sendo utilizada com intuito auxiliar o organismo a quebrar a

lactose que ele não conseguiria quebrar sozinho. (13) É uma alternativa válida para aqueles que querem ingerir lácteos e seus derivados e ao mesmo tempo evitar a aparição de sintomas de intolerância à lactose. (3,5,12,26) Não há restrições com relação a quantidade de lactase consumida, entretanto **não é um produto para ser consumido por crianças, gestantes e lactantes, por falta de evidências.** (27)

Os **probióticos** são utilizados para atuarem como reguladores da microbiota presente e selecionar o tipo de bactérias que devem estar presente naquele ambiente. Estudos indicam que **certas cepas** de probióticos produzem β -galactosidase que auxiliam no processo de digestão de lactose. (10,28,29)

Tanto o cálcio quanto a vitamina D são compostos que quando há a restrição da ingestão de leite e seus derivados, acabam diminuindo seu consumo. A depender da predisposição genética, quantidade de exposição ao sol (fonte de vitamina D), do consumo destes nutrientes na dieta, bem como do quanto de leite a pessoa deixou de ingerir, pode ser necessária também a reposição deles por meio de suplementação, para evitar que os pacientes possuam problemas envolvendo a saúde óssea, como o raquitismo e a osteoporose.(5,14)

Atualmente ambos os suplementos estão disponíveis para serem adquiridos em drogarias, sem a necessidade de receita médica. Eles estão disponíveis em várias formas farmacêuticas e quantidades distintas. O cálcio por exemplo, pode ser consumido através de tipos de sais diferentes contendo cálcio e neles o cálcio elementar está presente em percentuais diferentes. São eles: O carbonato de cálcio, que possui o maior percentual de cálcio elementar (40%), seguido pelo fosfato tricálcico (38%), citrato de cálcio (21%) e por fim com uma menor quantidade de cálcio o citrato malato de cálcio e lactato de cálcio, ambos com 13%. (30)

A vitamina D também pode ser consumida através de várias formas farmacêuticas e em quantidades diferentes, entretanto é mais difícil de ser controlada a quantidade ideal a ser consumida, pelo fato de também haver absorção pela exposição ao sol, além da alimentação. Esta vitamina deve ser observada em pacientes com baixa ingestão de lactose.

Além da parte farmacológica o farmacêutico deve saber orientar e encaminhar os pacientes à profissionais qualificados, quando necessário. Esse encaminhamento deve ser feito em casos onde o atendimento farmacêutico não supri mais as exigências do problema e precisam de um suporte maior do que aquele em que o farmacêutico pode oferecer. Dentre as complicações mais graves que o farmacêutico pode observar diante de casos de intolerância à lactose são os problemas relacionados a desidratação e desnutrição, que são consequência principal de vômitos e diarreia persistentes, que também serão especificados na diretriz.

2. OBJETIVO

Elaborar diretriz clínica para o cuidado farmacêutico de pacientes com intolerância à lactose.

3. METODOLOGIA

A busca por documentos sobre Intolerância à Lactose foram feitas dentre os meses de novembro de 2022 à fevereiro de 2023, em dezesseis bases de dados: BMJ Best Practice, Dynamed, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), MSD Manuals, GIN (Guidelines International Network), Agency for Healthcare Research and Quality, Institute for Clinical Systems Improvement, Public Health Agency of Canada, Australian Government National Health, Biblioteca de Guias de Prática Clínica do Sistema Nacional de Saúde (Espanha), CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS), FinnishCurrentCare, Geneva Foundation for Medical Education and Research, eGuidelines, PubMed e Healthcare Improvement Scotland.

Em cada base de dado foram feitas buscas diferentes, seguindo as restrições e modo de busca de cada uma delas. O termo central (intolerância à lactose ou lactose intolerance) foi estabelecido como termo principal de busca. A partir do momento em que as buscas foram feitas, outros termos sinônimos e complementares foram encontrados. Esses termos foram acrescentados, quando possível, nas buscas, como descritores. Os principais descritores utilizados foram: lactose intolerance, lactose, deficiência de lactase, intolerância à lactose, intolerancia a la lactosa e malabsorção de lactose. Em algumas bases de dados foi possível acrescentar filtros de buscas (como por exemplo: idioma das publicações como: português, inglês e espanhol e a restrição de período de publicação em 10 anos), entretanto em outros não tinham essa opção.

A busca foi feita de forma individual e adaptada em cada base de dados acima comentada, existiram algumas bases de dados em que ao utilizar certos descritores, não apareceram resultados de buscas e outros apareceram resultados que fugiam do tema central (intolerância à lactose ou lactose intolerance).

Na tabela abaixo, estão apresentadas as bases de dados que não obtiveram resultado de busca ou que os resultados obtidos não envolviam o termo central, juntamente com os descritores utilizados.

Quadro 1 - Base de Dados e descritores que não obtiveram resultado de busca envolvendo o tema intolerância à lactose ou que não obtiveram resultado algum.

Base de Dados	Descritores + filtros utilizados
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)	Lactose intolerance, lactose, intolerancia a la lactosa e malabsorção de lactose.
MSD Manuals	Lactose intolerance, lactose e Intolerância à lactose
GIN (Guidelines Internacional Network)	Lactose intolerance, lactose e intolerância a la lactosa

Agency for Healthcare Research and Quality	Lactose intolerance, lactose, intolerancia a la lactosa e malabsorção de lactose.
Institute for Clinical Systems Improvement	Não há barra de procura para busca de descritores, foi analisado todas as diretrizes.
Public Health Agency of Canada	Lactose Intolerance
Australian Government National Health	Lactose Intolerance e Lactose
Biblioteca de Guias de Prática Clínica do Sistema Nacional de Saúde (Espanha)	Lactose intolerance, lactose, intolerancia a la lactosa e malabsorção de lactose.
CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS)	A busca foi feita na lista geral de protocolos e diretrizes (link: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas)
FinnishCurrentCare	Lactose Intolerance
Geneva Foundation for Medical Education and Research	Lactose Intolerance e Lactose
eGuidelines	Lactose intolerance, lactose, intolerancia a la lactosa e malabsorção de lactose.

Fonte: autoria própria

Nas bases de dados remanescentes, foram feitas buscas envolvendo alguns descritores e foram obtidos documentos para formulação da diretriz. São elas:

BMJ Best Practice: Foram pesquisados os seguintes descritores: hipolactasia, intolerância à lactose, lactose intolerance, deficiência de lactase. Foram lidos todos os títulos de todas as buscas e foi utilizado desta base de dados, um arquivo pdf que continha descrição clínica da deficiência de lactase.

Dynamed: Foram pesquisados os seguintes descritores: hipolactasia, lactose intolerance, intolerância à lactose, deficiência de lactase. E desses foram lidos todos os títulos separando alguns para leitura e posterior complementação da diretriz formulada.

PubMed: Foram utilizados Mesh terms para estabelecer a busca, tendo em vista os termos buscados, não foi encontrado todos os tipos de hipolactasias, portanto foi excluído o termo hipolactasia. Com isso a busca foi relacionada ao termo de intolerância à lactose. As buscas foram realizadas em dezembro de 2022 com os termos MeSh e operadores booleanos no banco de dados

PubMed ("Lactose Intolerance"[Mesh]) OR "Lactose Intolerance, Adult Type" [Supplementary Concept]. Foi acrescentado o filtro para publicações < 10 anos (2012- 2022). Foram encontradas 391 publicações. Foi feita a leitura de todos os títulos, excluindo os que tinham como tema intolerância à lactose juntamente com outras doenças, juntamente com os artigos/ publicações vazias. Como resultado da leitura dos títulos, foram selecionados 68 documentos para leitura de resumos ou documentos completos e foram excluídos documentos que não tinham informações que poderiam corroborar com a escrita da diretriz.

Além dessa busca feita em bases de dados, foram feitas buscas, extra base de dados, com intuito de complementar a diretriz. Essas buscas envolveram desde RDCs como alguns documentos específicos do governo brasileiro que não tinham em repositórios dessas bases de dados. Foram feitas buscas pontuais nas bases de dados como o PubMed e BMJ Best Practice, além do tema central, sobre alguns termos em específicos para complementar na escrita e tabelas desta diretriz (como por exemplo, sintomas de desidratação [dehydration symptoms], no Pubmed. Na **tabela 1**, estão elencadas bases de dados utilizadas e que a partir da busca, foi obtido resposta.

Tabela 1: Lista das Bases de Dados utilizadas na pesquisa que obtiveram pelo menos uma referência relacionada com o tema principal (intolerância à lactose)

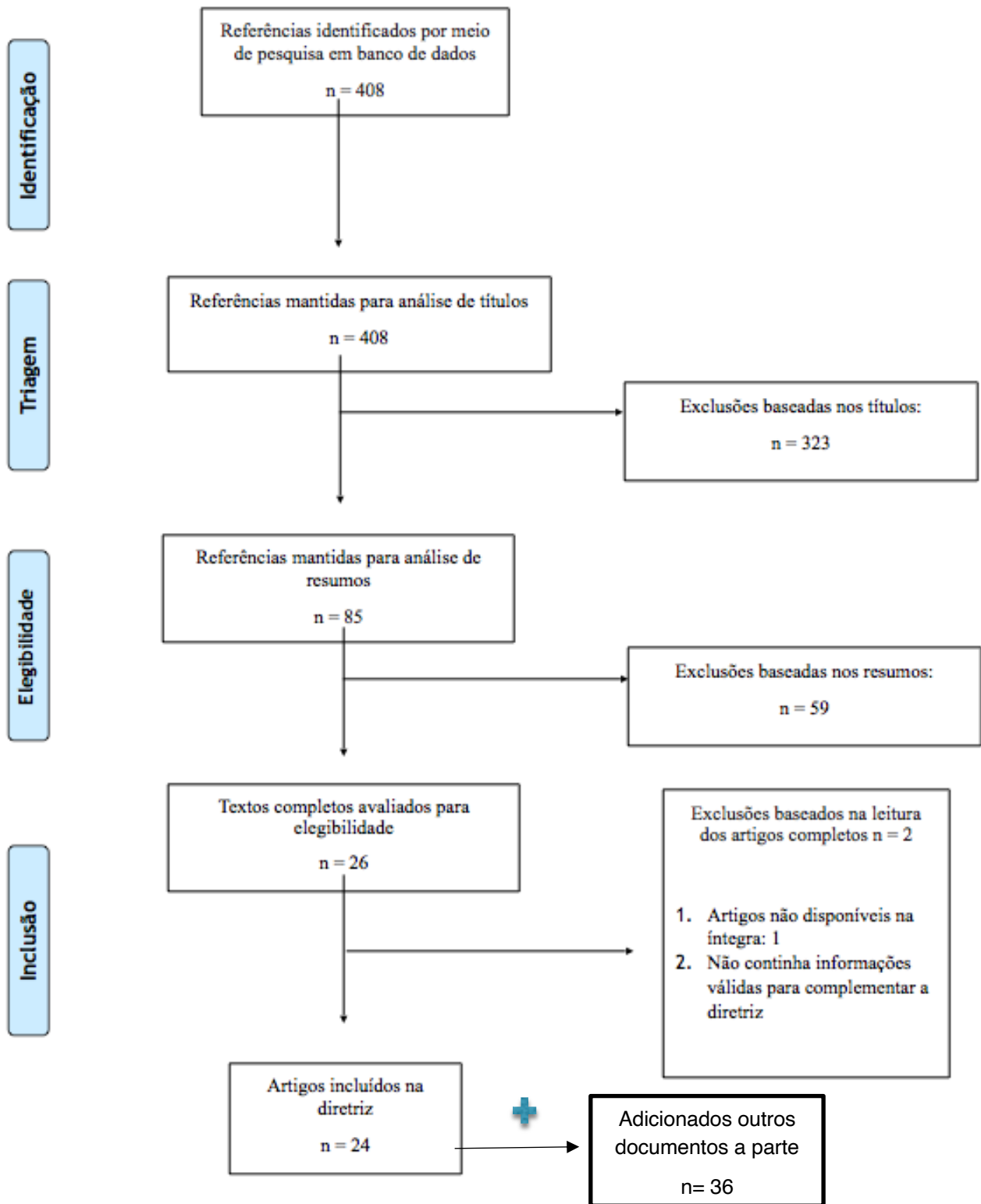
Base de Dados	Descritor(es) + filtro	Publicações encontradas	Link para acesso
BMJ Best Practice	- Deficiência de Lactase	3	https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/798/guidelines
Dynamed	Lactose Intolerance * Lactose intolerance in Adults * Lactose intolerance in Children + Guidelines and Resources > Guidelines	14	= https://www.dynamed.com/condition/lactose-intolerance-in-adults = https://www.dynamed.com/condition/lactose-intolerance-in-children
PubMed	("Lactose Intolerance"[Mesh]) OR "Lactose Intolerance, Adult Type" [Supplementary Concept] + filtro para publicações < 10 anos (2012-2022)	391	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Lactose+Intolerance%22%5BMesh%5D+OR+%22Lactose+Intolerance%2C+Adult+Type%22+%5BSupplementary+Concept%5D&filter=datesearch.y_10&sort=date&size=200
-	Total de diretrizes encontradas=	408	-

Fonte: autoria própria

Foi feita a triagem de todos os documentos encontrados nas bases de dados. A leitura do título e texto foi feita com intuito de selecionar cada documento que se relacionava diretamente com a intolerância à lactose. Na **figura 1**, está representado o fluxograma de seleção dos documentos de criação da diretriz.

Com o intuito de buscar mais informações para compor a diretriz clínica, foram feitas buscas extra descritores, bem como leituras extra sobre o tema, e outros artigos e documentos foram acrescentados.

Figura 1. Fluxograma com o processo de seleção do estudo



Fonte: autoria própria

Extração dos dados, gerenciamento e análise

No estudo apresentado foram utilizados dezesseis bancos de dados, em cada um (quando possível), foram feitas buscas utilizando descritores sobre o tema de intolerância à lactose. Foram lidas as várias referências primeiramente pelo título, buscando excluir outras doenças, como por exemplo: doença celíaca como tema principal, bem como foi excluído temas que não envolviam propriamente os termos centrais, nem dados que não cabiam na temática envolvendo gestão da intolerância à lactose por farmacêuticos em drogarias.

Para o manejo da intolerância à lactose, foram feitas análises envolvendo o sistema GRADE. O sistema GRADE, foi desenvolvido com o intuito de unificar um sistema responsável em escalonar a qualidade das evidências e a força de recomendação delas. Neste sistema a graduação da qualidade das evidências é realizada e analisada de forma individual para cada intervenção tendo em vista as evidências disponíveis. (31)

Segundo o GRADE, os estudos analisados para classificar essa qualidade da evidência deve ser de preferência um estudo clínico randomizado (alto nível de evidência) e o que menos são considerados, são os estudos observacionais, relatos de casos e recomendações de especialistas, que apresentam baixo nível de evidência. Alguns fatores que diminuem o grau de classificação do nível de evidência são: limitações metodológicas (risco de viés), inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Caso o nível não sofra alteração há fatores adicionais que devem ser considerados, como a grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais, os quais aumentam a confiança no tipo de intervenção. (31)

A qualidade de evidência é classificada em 4 (quatro) níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo. (31)

A força de recomendação, de acordo com o GRADE, é determinada pela análise entre as vantagens e desvantagens de certa intervenção. São consideradas vantagens (da intervenção), caso ela melhore a qualidade de vida, o aumento da sobrevida e a redução dos custos. E as desvantagens (da intervenção) são os riscos de efeitos adversos, carga psicológica para os pacientes, bem como seus familiares e o custo dessa conduta para a sociedade. (31)

Para o desenvolvimento da diretriz clínica sobre intolerância à lactose, foi necessário definir a população (pacientes com intolerância à lactose, gerada por hipolactasia primária ou secundária), intervenções (melhorias do sintomas através de propostas farmacológicas e não farmacológicas), comparação (entre não fazer mudanças farmacológicas e não farmacológicas, comparado com intervenções propostas pela diretriz) e desfechos (melhora dos sintomas de intolerância à lactose, sem danos significativos à saúde do paciente) (PICO), bem como o cenário onde será feita a implementação da diretriz (atenção farmacêutica, para profissionais que trabalham em drogarias).

4 RESULTADO

Diretriz de Cuidado Farmacêutico na Intolerância à Lactose

A INTOLERÂNCIA À LACTOSE

A intolerância à lactose é um processo caracterizado por uma variedade de sintomas, principalmente os gastrointestinais, causados em sua maioria por má absorção de lactose. No mundo, cerca de 57% das pessoas apresentam intolerância à lactose e nas Américas a prevalência é de 50% das pessoas. A prevalência de indivíduos com intolerância à lactose está relacionada com o consumo de produtos lácteos e seus derivados.(4) No mapa representado pela **figura 2**, pode-se observar a distribuição da **não persistência da lactase** em alguns países do mundo.

Deste modo, as causas de intolerância à lactose, podem estar relacionadas a ausência (alactasia) ou diminuição (hipolactasia) de lactase (enzima que hidrolisa a ligação glicosídica entre a glicose e galactose, ambos monossacarídeos que formam a lactose), ou seja, a presença da enzima nas pontas das microvilosidades da mucosa do intestino delgado e/ou com a quantidade de lactose ingerida pelo paciente que não é metabolizada pela lactase. A lactose está presente em alimentos lácteos como leite e seus derivados, bem como, produtos não lácteos, tais como, alguns tipos de alimentos processados e revestimentos de medicamentos. (1–8,17,23)

A não digestão dessa lactose, pode gerar no indivíduo problemas muitas vezes sintomáticos e desagradáveis. Vale ressaltar que a deficiência de lactase provoca sintomas diferentes da alergia à proteína do leite. A deficiência de lactase pode provocar, a depender da quantidade ingerida de lactose, problemas diversos, sendo o sistema digestório o mais atingido normalmente. Por sua vez a alergia a proteína do leite causa sintomas mais

relacionados ao sistema imune, gerando reações características de um processo alérgico. (2,14,16) Entretanto, um paciente com alergia a proteína do leite pode desenvolver enteropatia grave com hipolactasia secundária. Ou seja, um mesmo paciente pode levar a dois mecanismos diferentes de reação, a partir do consumo de leite. (9)

Existem **quatro tipos de deficiência de lactase: a hipolactasia primária, hipolactasia secundária, hipolactasia congênita e a hipolactasia do desenvolvimento.** (1–3)

A **hipolactasia primária** pode estar presente em até 70% da população mundial e por conta disso é considerada a hipolactasia de maior prevalência.(1–3,5,7,9,16) Sua causa é hereditária e o declínio da atividade da lactase está relacionada ao aumento da idade, bem como costumes alimentares.

Com relação a idade, observa-se que com o passar da idade a quantidade de enzima decai. (6,7) E acredita-se que esse fator está relacionado principalmente com o desmame, ou seja, o bebê acaba deixando de ter uma dieta exclusiva de leite, e acaba ingerindo também outras fontes de calorias e nutrientes e com isso ocorre a diminuição da quantidade de lactase no intestino delgado, visto a não necessidade de metabolização de lactase que antes ocorria. (6,8,9,21)

Tendo em vista os costumes e etnias, acredita-se que historicamente foi observado a correlação de etnias que possuem maior quantidade de pessoas com intolerância à lactose, e aquelas que não possuem intolerância. Notou-se que populações que possuíam uma dieta restrita de leite e seus

derivados, apresentaram serem mais intolerantes à lactose, como por exemplo os africanos, asiáticos e judeus. (1–3,5,7,8,14,16,24) Em contrapartida, regiões pastoreiras, possuíam menor declínio da quantidade de pessoas com intolerância à lactose, possivelmente relacionada ao maior consumo de leite. E por outro lado, apenas 2% da população dos europeus do Norte, possuem intolerância à lactose. (21,23) Essa continuação da enzima, foi considerada uma mutação e cerca de 35% da população atual continua com a presença de lactase. (1–3,6,23)

Já a **hipolactasia secundária**, a atividade da lactase é normal. (13) Entretanto a diminuição da lactase está relacionada a presença de doenças pré-existentes (como por exemplo, infecções, desnutrição grave, doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, giardíase, doença celíaca, fibrose cística, gastroenterite, dentre outros), bem como alguns tratamentos como radioterapia, quimioterapia, que podem lesionar a mucosa do intestino delgado (local onde temos a lactase responsável pela quebra da lactose). (1–3,5,7–13)

Este tipo de deficiência de lactase, acomete uma porção inferior da população em comparação com a hipolactasia primária. É comum em crianças residentes de países em desenvolvimento, onde estas, possuem como problema primário as infecções. A partir do momento em que ocorre a melhora da doença ou término do tratamento, os sintomas tendem

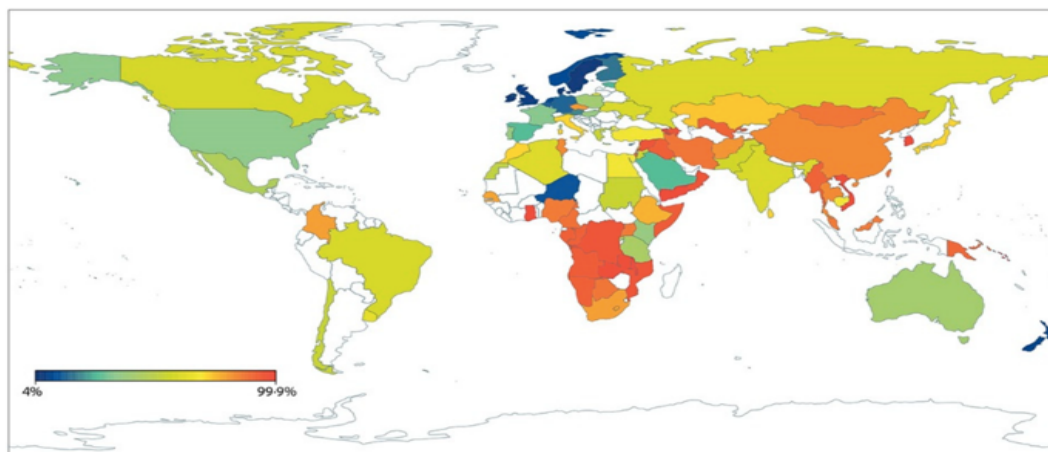
a melhorar, em decorrência da melhora da mucosa intestinal. (1)

Também há a **hipolactasia congênita** que acomete menos de 50 pessoas no mundo, mais comum em crianças, e é uma deficiência bastante rara. Geralmente se descobre após a primeira ingestão de leite pelo bebê. (2,3,5,13,26) Caso não seja diagnosticada a tempo, pode levar a criança a morte, por desidratação e perda de eletrólitos, através da diarreia principalmente. (2–5)

Por fim, a **hipolactasia do desenvolvimento** que acomete principalmente recém-nascidos, prematuros (com gestação inferior a 34 semanas). (1–3,11,14) A intolerância decorrente da hipolactasia do desenvolvimento acontece, pois, a mucosa intestinal não está totalmente desenvolvida em fetos até a 34ª semana de gestação e caso nasçam antes do desenvolvimento completo, o feto pode apresentar sintomas de intolerância à lactose. Esse tipo de hipolactasia é temporário e acontece até o completo desenvolvimento da mucosa intestinal. Após o completo desenvolvimento os sintomas tendem a melhor. (1,2,11,26)

Com isso o papel do farmacêutico, neste processo é fundamental para auxílio dessa população que contém deficiência de lactase com sintomas de intolerância à lactose, bem como a orientação e manejo de fatores que envolvem essa comorbidade.

Figura 2 – Distribuição geográfica da não permanência da lactose no mundo. (32)



Fonte: Szilagyí, 2018 (reproduzido de uma publicação de Storhaug et al. 2017, vol 2)

DESCRITORES E SINÔNIMOS

Descritores Decs/Mesh: (33)

Intolerância à lactose, lactose Intolerance, Intolerancia a la lactosa, Intolérance au Lactose, Malabsorção de Lactose.

Sinônimos e Nomes Populares:

Intolerância à Lactose, Deficiência de Lactase, Hipolactasia

CIAP-2: (34)

Intolerância à lactose (T99)

CID-10 incluídos nesta diretriz:(35)

- ⇒ E73 - Intolerância à Lactose
- ⇒ E73.1 - Deficiência de Lactase Secundária
- ⇒ E73.8 - Outra Intolerância à Lactose
- ⇒ E73.9 - Intolerância à Lactose, não especificada

CID-10 relacionados, mas não incluídos nesta diretriz:(35)

- ⇒ E73.0 - Deficiência de Lactase Congênita

OBJETIVOS DO CUIDADO FARMACÊUTICO

1. Promover a educação sobre a intolerância à lactose, bem como orientá-los para buscar um diagnóstico concreto.(13,36)

2. Auxiliar o paciente para atingir a melhora dos sintomas, seja através da dieta ou por intermédio de intervenções farmacológicas. (13)
3. Identificar sinais de alerta e encaminhar pacientes.

CAUSAS, SINAIS, SINTOMAS E ANAMNESE FARMACÊUTICA

A intolerância à lactose está relacionada com a diminuição da absorção da lactose. Tendo em vista os dois tipos de hipolactasia abordados nesta diretriz, a hipolactasia primária e hipolactasia secundária, as causas respectivamente podem ser de origem **autossômica recessiva e através de uma doença ou tratamento primário.** (4)

Em um paciente sem intolerância à lactose, a lactose que é um dissacarídeo, precisa ser absorvida pelo intestino delgado. Para que a absorção ocorra, a lactose precisa ser totalmente hidrolisada e transformada em dois monossacarídeos. A quebra das ligações ocorre pela presença de lactase, responsável pelo metabolismo da lactose em glicose e galactose. (1,2,4,6–8,13–15,17,23)

Ao se ter uma **baixa quantidade da enzima, não necessariamente ocorrerá aparição dos sintomas de intolerancia.** Para

que se apresente os sintomas de intolerância à lactose, a atividade da enzima deve ser **inferior a 50% da atividade normal**, essa baixa atividade pode estar relacionada a redução ou ausência da lactase presente na mucosa intestinal. (4,7,8,10,15,16,20,22)

Alguns fatores também podem interferir na potência, gravidade dos sintomas da intolerância à lactose, como:(4)

- Baixa expressão da Lactase e interferência da atividade enzimática;
- Quantidade de Lactase presente no intestino delgado (ausência ou diminuição);
- Quantidade e qualidade da microbiota presente no intestino delgado;
- Quantidade de Lactose tolerada pelo indivíduo;
- Quantidade de Lactose ingerida;
- Motilidade gastrointestinal do indivíduo.

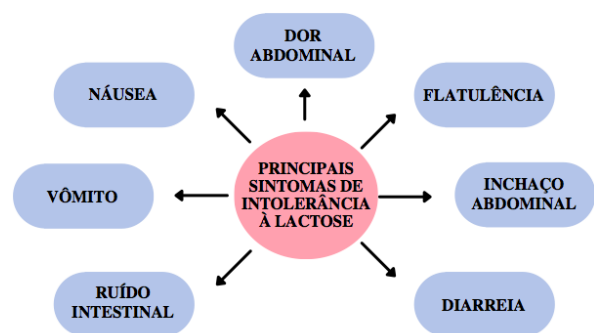
A lactose começa a ser digerida no intestino delgado e caso não seja digerida ela passa para o cólon, por diferença osmótica, essa diferença favorece o fluxo de água para o lúmen interno e como consequência acontece o amolecimento das fezes. As bactérias, ali presentes, fermentam a lactose não absorvida e a converte em ácidos graxos de cadeia curta e alguns tipos de gases como o metano, dióxido de carbono e hidrogênio. (2,4-8,11,13,15-18)

Os gases formados por esse processo, podem, ser reabsorvidos e os remanescentes viram flatulência. (13) Por outro lado, dependendo da microbiota presente no intestino delgado, a metabolização pode ser feita, sem a produção de gases, pelas bactérias, não ocorrendo então a produção de flatulência. (6) A relação entre a quantidade de lactose ingerida, bem como a quantidade de lactase

presente nas microvilosidades inferem o quanto de lactose chegará ao cólon. Todos os fatores envolventes neste processo podem resultar no aumento de gases e do trânsito intestinal, que causam grande parte dos sintomas de intolerância à lactose. (1,7,13,15-17,23,24)

A depender desses vários fatores, o paciente pode apresentar os seguintes sintomas (**figura 3**):

Figura 3: principais sintomas de intolerância à lactose. (2-5,9-14,17-21)



Fonte: autoria própria

Outros sintomas também podem aparecer caso o paciente com intolerância à lactose consuma lactose além do que seu organismo consiga metabolizar, como cefaléia, cólica intestinal, tontura, perda de concentração, diminuição da memória recente, cansaço, dores nas articulações e músculos, depressão, aumento de micção, dentre outros. (4,9,10,14,16,18,21)

Em alguns casos de hipolactasia secundária, a depender da doença primária, podem ocorrer sintomas menos comuns como palidez, esteatorreia, perda de peso, baixa estatura, rubor, edema, etc.(1)

Após a ingestão da lactose, o aparecimento dos sintomas varia de pessoa para pessoa, mas em geral aparecem **minutos** ou até horas após a ingestão de alimentos ou produtos contendo lactose. (1,4,7-9,15,20)

Ao ingerir produtos lácteos contendo lactose, os pacientes conseguem identificar que o causador desses sintomas, são esses alimentos e com isso, percebem essa correlação dos sintomas, com a ingestão. A **tabela 2**, corresponde a fontes lácteas e suas respectivas quantidades de lactose.

Tabela 2- Teor de Lactose em alimentos Lácteos (3,5,14,23)

Fonte Láctea	Quantidade de Lactose (g)
Leite Integral (1 xícara)	12,8
Iogurte Natural com Baixo Teor de Gordura (1 xícara)	8,4
Sorvete de Baunilha (½ xícara)	4,9
Nata (½ xícara)	4
Queijo Cottage (½ xícara)	2-3
Queijo Duro (ex: Cheddar e Gruyere) (100g)	0,1

Fonte: autoria própria

Em outros casos de intolerância à lactose, o paciente não consegue correlacionar os sintomas de intolerância, com ingestão de alimentos não lácteos, mas que possuem lactose em sua composição. Nestes alimentos a lactose presente é chamada de lactose oculta, pois não se encontra aparente, ou seja, a sua identificação pelo consumidor não é tão clara, em comparação com a ingestão de produtos lácteos e seus derivados.

Ver **quadro 2**, referente a fontes de lactose oculta. (1)

Quadro 2 - Produtos que podem conter em sua composição a lactose oculta. (3,7,10,17)

Fontes possíveis de Lactose Oculta
<ul style="list-style-type: none"> • Cereais Matinais • Pão • Sopas Instantâneas • Bebidas • Mistura para panquecas • Biscoitos • Doces • Petiscos • Margarina • Molho para salada • Vegetais congelados (Ex.: batata frita)

Fonte: autoria própria

Dentre os cuidados com pacientes que possuem intolerância à lactose, deve-se observar alguns sintomas que podem levar o paciente à desidratação intensa, como diarreia, vômitos e problemas relacionados ao aumento de micção. Com isso, uma das primeiras análises que devem ser feitas é dos sintomas de desidratação. Ao verificar se o paciente apresenta algum dos sintomas de desidratação conforme **quadro 3**, checar ditretri sobre desidratação e se necessário encaminhar o paciente para avaliação médica. (37)

Se tratando de idosos, o cuidado deve ser redobrado, pois os sinais de desidratação podem não ser evidentes. (38)

Quadro 3- Sinais e sintomas de desidratação (37,38)

Sinais e sintomas de desidratação
<ul style="list-style-type: none"> • Olhos ressecados; • Ausência de lágrimas quando a criança chora; • Ter muita sede; • Tontura; • Dor de cabeça; • Letargia; • Diminuição da quantidade de urina; • Boca e língua secas; • Fraqueza muscular; • Alteração na atividade ou estado mental;

Fonte: Autoria própria

Para que o farmacêutico possa conhecer o paciente e propor uma estratégia de tratamento individual, é necessário seguir os questionamentos segundo a estratégia INDICO, visando diferenciar os dois tipos de

hipolactasia, bem como entender se de fato o paciente possui intolerância à lactose ou alergia à proteína do leite, conforme estabelecido no **quadro 4**.

Quadro 4 - Anamnese farmacêutica em pacientes com Intolerância à Lactose (Estratégia INDICO) (1–5,7–9,14–16,20,24)

Domínio	Perguntas/Investigação	Observações importantes
Identificação do Paciente	<p>Quem é o paciente? Ele possui diagnóstico de intolerância à lactose?</p> <p>Qual é a idade do paciente?</p>	<p>Identificar se o paciente é criança, adulto ou idoso.</p> <p>Pacientes com sintomas de intolerância à lactose, podem ter sintomas graves de desidratação, por conta disso, pacientes como recém nascidos e idosos, precisam de acompanhamento urgente.</p>
Natureza dos sinais e sintomas	<p>Que tipo de sintomas o paciente apresenta? (Diarreia, dor abdominal, flatulência)</p> <p>Os sintomas aparecem após a ingestão de algum alimento em específico? (Exemplo: leite ou derivados do leite)</p> <p>Em que quantidade esse alimento foi ingerido?</p>	<p>Verificar se o paciente apresenta sintomas de intolerância à lactose (ver figura 3) ou de alergia à proteína do leite (ver se o paciente apresenta sinais e sintomas de resposta imunológica).</p> <p>Observar se o alimento contém ou não lactose (exemplo: leite e seus derivados).</p> <p>Tentar observar relação com alimentos ou produtos não lácteos, que contenham lactose.</p> <p>Pacientes que possuem intolerância à lactose geralmente suportam uma certa quantidade de lactose e em geral toleram mais iogurtes e alguns tipos de queijos maturados.</p>
Duração	<p>Quanto tempo leva para início dos sintomas após a ingestão?</p> <p>Após o início dos sintomas, quanto tempo eles levam para desaparecerem?</p> <p>Desde quando o paciente possui esses sintomas?</p> <p>Quanto tempo o paciente está com esses sintomas?</p>	<p>Os sintomas normalmente aparecem de minutos a algumas horas após a ingestão de lactose. (Pode ter exceção quanto a este tempo, levando até 12 horas para início dos sintomas).</p> <p>Um estudo de mostrou que sintomas, em crianças do ensino fundamental, desapareceram em um intervalo de 7 a 36 horas após a ingestão de lactose.</p> <p>Ao saber desde quando o paciente possui sintomas ao ingerir lactose, auxilia ao saber qual o tipo de hipolactasia que o paciente apresenta.</p>

		A depender da quantidade de dias e dos sintomas o paciente pode apresentar sinais e sintomas de desidratação, podendo mudar o manejo do paciente. Observar sinais e sintomas de desidratação. (Quadro 3)
Iniciou algum tratamento	<p>Faz o uso de algum medicamento para aliviar os sintomas?</p> <p>Faz o uso de algum outro medicamento</p> <p>Fez recentemente o uso de antibióticos?</p> <p>Fez algum tratamento de quimioterapia ou de radioterapia recente?</p>	<p>Ver se o paciente utiliza lactase antes do consumo de alimentos contendo lactose, caso o paciente já tenha sido diagnosticado.</p> <p>Saber se o paciente faz o uso de algum outro medicamento é importante, pois caso o paciente faça o uso de algum medicamento que contenha lactose ou que cause um efeito na mucosa gastrointestinal (como alguns antibióticos). Pode ser um dos fatores causadores dos sintomas. Como por exemplo, o uso de antibióticos pode interferir na microbiota intestinal e causar alterações e sintomas de intolerância à lactose. Tratamentos como quimioterapia, bem como radioterapia, provocam/ pode provocar sintomas de intolerância à lactose, provavelmente após intervalo de tratamento ou fim do mesmo, a mucosa intestinal volte a funcionar normalmente.</p>
Comorbidades	<p>Possui alguma doença pré- existente diagnosticada?</p> <p>O paciente teve alguma infecção recente?</p>	Casos em que o paciente pode ter hipolactasia secundária: doença celíaca, síndrome do intestino irritável, fibrose cística etc. Portanto é importante observar se esse paciente possui alguma comorbidade ou faz algum tratamento em que causam danos na mucosa do intestino delgado.
Outras Situações Especiais	Há histórico familiar de intolerância à lactose?	Deficiência de lactase primária e congênita são hereditárias.

Fonte: Autoria própria.

PROMOÇÃO DA SAÚDE E OUTRAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

Aos pacientes com sintomas de intolerância à lactose as interferências são válidas e indicadas para que eles possam conviver de forma mais agradável e com qualidade de vida. Essas interferências podem

auxiliá-los a reduzir ou acabar com os sintomas. (4,8,17) O tratamento utilizado é variado pois os sintomas são diferentes em grau de intensidade, bem como também podem ter origens diversas, diante disso, o tratamento é dito como individualizado. (4)

Alguns fatores podem auxiliar na melhora dos sintomas, dentre eles a

diminuição da ingestão de lácteos e seus derivados, bem como a adequação da dieta.

Adequação na dieta pode se dar por **substituições por alimentos isentos ou reduzidos de lactose, ingestão de alimentos à base de plantas, bem como a ingestão de lácteos com probióticos, além de uma possível restrição de alimentos do tipo FODMAPs** (Oligo, Di, Monossacarídeos e polióis (...)). Adequações também podem ser necessárias com relação a alguns fatores que podem auxiliar na melhora dos sintomas, como **ingerir alimentos lácteos com outros alimentos ou distribuir pequenas quantidades ao longo do dia, ao invés de consumir de uma vez.**

Dentre as primeiras adequações há a **retirada completa de alimentos que possuem lactose** (sendo alimentos lácteos e não lácteos). Essa retirada dura em média 4 (quatro) semanas ou mais e visa observar como o organismo responde a falta de lactose. (1–3,18)

Em alguns casos a retirada do consumo de lácteos e seus derivados deve ser acompanhado por outro profissional de saúde, principalmente os **pacientes que possuem sintomas graves de intolerância à lactose.** (6,7,9) O acompanhamento deve ser feito pois com a retirada do consumo de lácteos e seus derivados, há a diminuição de ingestão de cálcio e vitamina D e a depender da idade, essa retirada é bastante significativa, pois a combinação desses nutrientes é fundamental principalmente para o desenvolvimento, manutenção e saúde óssea. (1,2,5,21) Além disso, os monossacarídeos que formam a lactose (glicose e galactose) são importantes para síntese de várias macromoléculas (oligosacarídeos, glicoproteínas e glicolipídios), bem como para síntese de outras moléculas importantes para o neurodesenvolvimento e em lactantes, são

responsáveis pela produção de lactose. (1–6,15,23)

Alguns estudos inferem que ao deixar de consumir produtos lácteos, pode ocorrer uma disbiose da microbiota intestinal e com isso desfavorecer a população de algumas bactérias como os *Lactobacillus* e *Bifidobactérias*, que em boas condições aumentam a quantidade de β -galactosidase bacteriana e auxiliam na redução de sintomas de intolerância à lactose. (9,10,17)

Por esses e outros motivos, **estudos e bases de dados não recomendam a retirada completa de alimentos lácteos da dieta.** (1–6,8–10,12,13,17,20,22–24,32)

Portanto após a retirada desses lácteos é importante **reintroduzir os alimentos que possuem lactose** e estabelecer um consumo com baixa ingestão de lactose, para evitar que os níveis adequados de cálcio e vitamina D estejam abaixo dos valores ideais.

Outro fator positivo visto em uma dieta com baixa ingestão de lácteos é que os pacientes com intolerância à lactose toleram em média cerca de 12g de lactose (1 xícara de leite), ao dia. (1,15,32) podendo chegar a 18g quando ingeridos com outros alimentos. (39)

Para **adequação da dieta**, em pacientes com intolerância à lactose, é importante saber a quantidade de lactose nos alimentos a serem consumidos, bem como se o alimento contém lactose em sua composição, (**tabela 2 e quadro 3**). Esse processo identificar e adequar a dieta até a melhora dos sintomas é primordial para o paciente. (13)

Como dito, consumir produtos lácteos juntamente com outro tipo de alimento ou quantidades de lactose distribuídas ao longo do dia, são adaptações que favorecem a melhora dos sintomas, bem como evita que os mesmos apareçam, essa melhora é proporcionada pois o produto lácteo juntamente com alimento

diminui o tempo de trânsito intestinal e consequentemente a absorção da lactose passa a ser mais lenta, favorecendo assim o trabalho menos intenso das enzimas lactase. (7,13,18,20)

Outra alternativa a ser introduzida dispondo-se à afeição do paciente pela dieta é preferência por alimentos com pouca ou sem lactose (zero lactose ou reduzidos de lactose). Esses alimentos passam por processos em que ocorre a quebra da lactose diminuindo sua quantidade no alimento. Estes alimentos com quantidade relativamente menor de lactose tendem a não provocar os sintomas de intolerância à lactose. (1–5,11,13,14,17)

No Brasil, o consumo da enzima Lactase vem sendo regulamentado para auxiliar quem a consome. De acordo com a **RDC 727 de 1º de julho de 2022**, nos rótulos de alimentos que possuem quantidade maior do que 100mg de lactose em 100g ou 100ml do alimento, deve estar explícito que o alimento contém lactose. Utiliza-se então a advertência “**CONTÉM LACTOSE**” no rótulo. Em fórmulas infantis essa informação é adicionada quando a quantidade de lactose é maior que 10mg em 100 quilocalorias. E vale ressaltar que essas informações devem estar contidas no rótulo, abaixo ou após a lista de ingredientes do alimento. (40)

Dentre os alimentos **lácteos**, existem alguns tipos que possuem **maior aceitação** por pacientes com intolerância à lactose, como por exemplo: (1,2,5,6,18,20)

- **Iogurtes**, possivelmente pelo efeito de bactérias ali presentes, que auxiliam na quebra da lactose. Estudos inferem que a quantidade de lactose presente no iogurte, comparado ao leite é praticamente a mesma, entretanto o iogurte permanece mais tempo no intestino delgado, do que o leite, e com isso o tempo de contato entre o iogurte e a

lactase é maior, favorecendo uma quebra maior de lactose. (16)

- **Queijos com um maior grau de maturação e fermentados** (dentre as opções de queijos, eles tendem a ter menos lactose). (36)

Alimentos/ bebidas à base de plantas como por exemplo, leite de amêndoa, estão sendo utilizados com intuito de substituir o consumo de leite e por não terem lactose em sua composição acabam não gerando sintomas. (7,11,26) Entretanto, vale ressaltar que esses alimentos/bebidas, não são nutricionalmente equivalentes. (2,3) Existem estudos que não recomenda a substituição e acrescenta que essa substituição apresenta poucos nutrientes. (6,32)

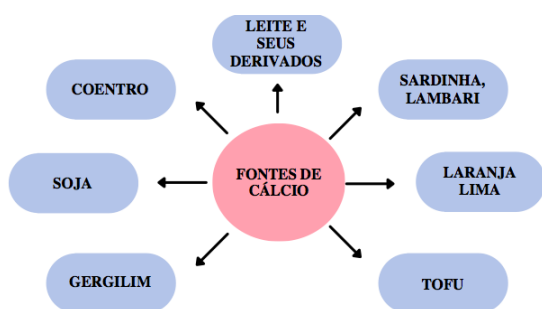
O consumo de **alimentos lácteos acrescidos de probióticos**, em alguns casos, também são recomendados, pois inferem que os probióticos ali presentes produzem β -galactosidases que acabam degradam a lactose presente no alimento lácteo e consequentemente auxiliam no não desenvolvimento dos sintomas. (7,12,18,24,32) Um estudo mostrou que pacientes que ingeriram iogurtes com *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, apresentaram melhora dos sintomas, devido a alterações do esvaziamento gástrico, osmolaridade, densidade e viscosidade. Entretanto nem todos os estudos aprovam o uso de probióticos e outros dizem que apenas algumas cepas em específico promovem a melhora dos sintomas. Os estudos apresentados até o momento, não possuem grande quantidade amostral, nem são pesquisas com grandes evidências, com isso é recomendado que mais estudos sejam realizados. (9,13,21)

Como dito anteriormente ao reduzir ou excluir lácteos e seus derivados, outros

nutrientes também deixam de serem consumidos, com isso pode ser necessária a reposição de **cálcio** e **vitamina D** em adultos e crianças. (3)

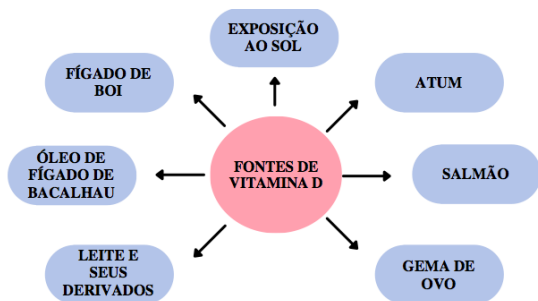
Tanto para o cálcio, quanto para a vitamina D, existem várias maneiras em que essa reposição pode ser incorporada. Há a reposição através da **dieta e suplementação** e no caso da vitamina D, através também através da exposição aos raios solares. (ver **figuras 4 e 5**) (3,36)

Figura 4- Fontes de Cálcio (14,41)



Fonte: Autoria Própria

Figura 5 - Fontes de vitamina D (42,43)



Fonte: Autoria Própria

Foram analisados pacientes que mesmo com a redução ou exclusão de lácteos, não foi observada a melhora significativa dos sintomas, com isso surgiu a hipótese de **intolerâncias alimentares secundárias**, como é o caso de alimentos fermentáveis. Neste caso de intolerância à lactose, recomenda-se uma

diminuição no consumo de alimentos fermentáveis como os FODMAPs. (9,21,23)

Em contrapartida, ao evitar uma grande variedade de alimentos como laticínios e FODMAPs, o paciente, além de ter um déficit de vários nutrientes, pode aumentar os custos de uma alimentação, para adaptação da dieta, bem como pode gerar um estresse maior ao se submeter a este processo. (21)











Na **deficiência de lactase secundária**, não é recomendado a retirada da lactose da dieta, pois o consumo de lácteos podem ter benefícios nas doenças inflamatórias intestinais (15,44) e pelo fato de a intolerância à lactose ser advinda de um outro fator, seja doença ou tratamento, que danificam a mucosa intestinal, tende a ser uma condição temporária, e ao finalizar o tratamento ou após a cura desta causa primária, esses sintomas tendem a normalizar. (1,3,5,6,8,13,14,18,21,28)







Por outro lado, em casos mais brandos de intolerância à lactose, pode ser necessário uma diminuição da ingestão de lactose, até a normalização da mucosa intestinal. (1,3,5,6,21)

Em **crianças gravemente desnutridas com hipolactasia secundária**, recomenda-se usar fórmula sem lactose. Já em crianças com diarreia persistente ou desidratação grave, deve-se reduzir ou eliminar temporariamente a lactose da dieta. (3)

Existe ainda a deficiência de lactase congênita e a do desenvolvimento, porém não serão abordados nesta diretriz. Em casos de identificação de sintomas de intolerância à lactose em pacientes prematuros, o responsável deve buscar urgentemente uma orientação médica para possível diagnóstico e tratamento.

Quadro 5- Resumo de evidências das intervenções não-farmacológicas para o tratamento de hipolactasia primária, em pacientes com intolerância à lactose (4,7,9–13,17,18,20–24,29,36)

CONDUTA	EMBASAMENTO TÉCNICO	GRADE	
		Nível de Evidência	Grau de Recomendação
EXCLUSÃO TOTAL DE LACTOSE	Pacientes com sintomas graves devem retirar a lactose da dieta. (9) Buscar auxílio de um profissional de saúde.	Muito baixa 	Fraca 
REDUÇÃO DE ALIMENTOS LÁCTEOS	Um relatório clínico do Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria, explica que em caso de crianças com intolerância à lactose, deve-se reduzir o consumo de alimentos lácteos ou substituir pela ingestão de produtos isentos ou reduzidos de lactose. Entretanto, o consumo de leite não deve ser totalmente interrompido, pois este possui nutrientes essenciais para a saúde da criança. Em alguns artigos de revisão (10,23,36) é sugerido que adultos com intolerância à lactose devem reduzir a lactose da dieta ao invés da exclusão completa. Um dos principais motivos pelos quais isso é recomendado é que pacientes com intolerância à lactose suportam em média 12g de lactose ao dia. Saber a quantidade de lactose que pode ser consumida sem o aparecimento dos sintomas, favorece o consumo em baixas quantidades de lácteos.	Moderada 	Forte 
ALIMENTOS REDUZIDOS OU ISENTOS DE LACTOSE	Uma alternativa proposta por uma atualização de prática clínica (17) e um artigo (11) também incluiu a ingestão de produtos isentos ou reduzidos de lactose, tais como, leite acrescido de lactase, queijos com pouca lactose (curados envelhecidos, fermentados ou maturados) e iogurtes.	Moderada 	Forte 
INGESTÃO DE LÁCTEOS COM OUTROS ALIMENTOS	Uma ingestão de lácteos com outros alimentos auxilia na redução do tempo de trânsito intestinal, favorecendo uma digestão mais lenta. Certo estudo (18) mostrou que ao ingerir lactose com outros alimentos, os pacientes, em média, tiveram maior tolerância à alimentos com lactose, sendo essa tolerância em média de 15-18g de lactose.	Moderada 	Forte 
DIETA RICA EM NUTRIENTES	O artigo (36) que resumiu a Conferência de Desenvolvimento de Consenso dos Institutos Nacionais de Saúde, com a temática de Intolerância à Lactose e Saúde, também pontuou que deve ser consumida uma dieta rica em nutrientes para suprir possíveis deficiências advindas da redução de alimentos lácteos, deve ser feita.	Moderada 	Forte 

<p>BEBIDA A BASE DE PLANTAS</p>	<p>A substituição de alimentos lácteos por alimentos à base de plantas melhora os sintomas, pois eles não possuem lactose em sua composição. Entretanto, existem divergências quanto à substituição do leite por produtos à base de plantas pois estes não são intercambiáveis nutricionalmente. (2,3) Deste modo, é indicado dar preferência a alimentos à base de plantas acrescidas de cálcio e vitamina D.</p>	<p>Muito baixa</p> 	<p>Fraca</p> 
<p>ALIMENTOS ACRESCIDOS DE PROBIÓTICOS</p>	<p>Probióticos são acrescidos a produtos lácteos com o objetivo de promover a digestão da lactose ali presente, bem como diminuir o tempo de esvaziamento gástrico, reduzindo assim os sintomas. Com o passar do tempo, eles promovem uma adequação da microbiota intestinal. Observação: nem todas as cepas e quantidades ingeridas interferem positivamente nos sintomas.</p>	<p>Moderada</p> 	<p>Forte</p> 
<p>REDUÇÃO DE FODMAPs</p>	<p>Pacientes com intolerância à lactose podem também possuir intolerância a outros tipos de alimentos fermentáveis, como os FODMAPs (oligo-, di-,monossacarídeos e polióis) e às vezes os sintomas podem continuar persistentes, mesmo após a redução de alimentos lácteos. Com isso, recomenda-se a baixa ingestão de FODMAPs também, em casos em que somente a redução de lácteos não surtiu efeito significativo.</p>	<p>Moderada</p> 	<p>Forte</p> 

Fonte: Autoria própria.

INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

Dentre as intervenções realizadas, pode ser necessária uma combinação de intervenções farmacológicas ou não. Os tratamentos farmacológicos disponíveis para intolerância à lactose são a ingestão suplementos de **lactase** e **probióticos**, bem como outras intervenções que vêm sendo estudadas, como os prébióticos e a novidade terapêutica de origem natural (NTN). Outros fatores podem ser incorporados como uma forma de intervenção, como o cálcio e a vitamina D que juntos auxiliam o paciente, quando o mesmo possui uma baixa ingestão de leite e seus derivados (**ver quadro 6**).

A **lactase** é uma β -D-galactosidase, enzima responsável pela quebra da lactose em glicose e galactose e naturalmente ela possui seu pico de atividade ao nascimento e decai com o passar dos meses. (13) A quantidade desta enzima, no organismo varia também de acordo com a cultura alimentar, assim como o tipo de hipolactasia. Os intolerantes a lactose, além de utilizarem a lactase acrescida em lácteos, podem utilizar a lactase como forma de suplementação oral.

Alguns estudos recomendam que ao ingerir alimentos que possuem lactose em sua composição, consuma suplemento de lactase, para evitar o aparecimento dos sintomas. A ingestão deve ser feita juntamente com alimentos ou bebidas contendo lactose. (3,5,10,12)

Não há restrições com relação a quantidade de lactase consumida e **não é um produto para ser consumido por crianças, gestantes e lactantes, por falta de evidências.** (27)

A enzima lactase, que é vendida comercialmente, possui uma dosagem

específica para degradação de uma certa quantidade de lactose ingerida. Um estudo mostrou que três preparações comerciais desta enzima no formato de cápsula de gel mole (Lactogest), cápsula (Lactaid) e comprimido mastigável (Dairy Ease) de 6.000 UI, são igualmente eficazes, para redução de sintomas resultantes pela ingestão de 20g de lactose, mas para uma ingestão de 50g de lactose, não mostrou ser eficaz, ou seja, a quantidade de lactose que for ingerida, pode ser ineficaz para outras quantidades. (5)

Ainda com poucas evidências, há a **tilactase**, uma β -galactosidase de origem biológica que em dose única, sua ingestão também reduziu os sintomas gastrointestinais. (5,18) Um estudo comparou os efeitos sobre os sintomas de intolerância à lactose após a ingestão de tilactase e *Lactobacillus reuteri* e mostrou que dentre essas duas intervenções, a tilactase, apresentou um maior alívio dos sintomas. Entretanto, mais estudos precisam ser feitos para aumentar a evidência para esta finalidade.

Para o tratamento de intolerância à lactose, são utilizados também **algumas cepas de probióticos**. Nos Estados Unidos (EUA), os probióticos são utilizados como medicamentos, ou seja, auxiliam no tratamento de doenças e precisam passar por testes comprobatórios de sua eficácia e segurança, bem como também são classificados como alimentos, caso seja enquadrado no uso de suplementação alimentar, neste segundo caso, não precisa passar por aprovação da Food and Drug Administration (FDA), entretanto precisa passar por regras estabelecidas para esta categoria. No Brasil a **RDC nº 241/2018**, define probióticos como "micro-organismo vivo que, quando administrado em quantidades adequadas, confere um benefício à saúde do

indivíduo". Assim como nos EUA, no Brasil o probiótico precisa passar por testes de comprovação e segurança, entretanto não são todos os mesmos testes que um medicamento aprovado passa. (45,46)

As cepas mais utilizadas para formulação de probiótico são as de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. (28) Dentre os **benefícios do uso de probióticos** em animais há: melhoria da microbiota gastrointestinal, através da modulação colônica, também apresenta interferência positiva no sistema imunitário, foi observado melhoria na motilidade gastrointestinal. (46) Os probióticos também realizam a digestão da lactose seja em produtos fermentados ou durante a ingestão de produtos lácteos. (28) Existem poucos estudos voltados especificamente para o tratamento dos sintomas de intolerância à lactose.

Em um estudo randomizado duplo cego e controlado por placebo, mostrou que em uma formulação com *Bifidobacterium longum* (BB536), *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), juntamente com vitamina B6, apresentaram melhora do inchaço e constipação em pacientes com intolerância à lactose e doenças gastrointestinais, bem como foi observado uma mudança da microbiota fecal, onde foi encontrada uma maior quantidade de *Bifidobacterium*, em comparação com a microbiota fecal de pacientes que receberam placebo. Este mesmo estudo apoiou a ideia de que ao utilizar probióticos, esses geravam efeitos positivos sobre a microbiota, bem como auxiliava no tratamento de doenças gastrointestinais. (47)

O efeito de modulação do ambiente microbiano intestinal é o efeito primordial para a promoção de outros efeitos do uso de probióticos. (28)

Nem todas as cepas de probióticos fornecem melhorias de sintomas para seja

como suplemento ou como componente em alimentos. (10,29)

Uma pesquisa observou que um tipo de probiótico, denominado DDS-1, um *Lactobacillus acidophilus*, mostrou atuar de forma positiva com relação a melhora de sintomas de diarreia, cólica e vômitos, quando o paciente com intolerância à lactose ingeria lactose. Esse probiótico promoveu a colonização intestinal de cepas que induziam a atividade de β -galactosidase e consequentemente favoreceu o consumo de alimentos com lactose, quantidade limitada, sem o aparecimento de sintomas. Em longo prazo a utilização deste probiótico mostrou melhora na qualidade de vida de pacientes com intolerância à lactose. (5,48)

Ao reduzir ou retirar o leite da dieta, pode ser necessário a suplementação de **cálcio** e **vitamina D** para manter níveis ideais e manter a saúde óssea. (5,14) No Brasil, o **cálcio** por exemplo, pode ser consumido através da suplementação de tipos diferentes de sais contendo cálcio e neles o cálcio elementar está presente em percentuais diferentes. São eles: o carbonato de cálcio que possui o maior percentual de cálcio (40%), seguido pelo fosfato tricálcico (38%), citrato de cálcio (21%) e por fim com uma menor quantidade de cálcio o citrato malato de cálcio e lactato de cálcio, ambos com 13%. Vale ressaltar que os que possuem maior quantidade de cálcio elementar são ingeridos em menor quantidade para obter a mesma quantidade de cálcio elementar. (30,42)

Para uma boa absorção do cálcio elementar do citrato de cálcio, não é recomendado a ingestão com alimento, para os demais tipos de sais de cálcio recomendam-se o consumo juntamente com alimentos, pois desta forma sua absorção é mais efetiva. (30)

A quantidade de cálcio que o paciente deve tomar, varia de acordo com a necessidade

individual. De um modo geral é necessário um exame de sangue para averiguar os níveis tanto de cálcio, quanto de qualquer outro nutriente para verificar se aquele paciente precisa ou não repor uma quantidade individual de cálcio ou vitamina D por exemplo. Entretanto, segunda a **RDC N° 269, de 22 de setembro de 2005** infere que existe uma recomendação diária para ingestão de cálcio. (ver tabela 3)

Estudos com homens e mulheres não grávidas, independentemente da idade, mostraram que quanto menos cálcio vocêingere, mais cálcio é retido pelo organismo. Outro fator observado foi que o corpo passa por uma adaptação que leva o organismo a variar a quantidade de cálcio que é absorvida e essa adaptação varia de uma a duas semanas. (49,50)

Tabela 3- Recomendações para Ingestão Diária de Cálcio de acordo com a **RDC N° 269, de 22 de setembro de 2005.** (51)

Grupo	Quantidade
0-6 meses	300mg
7-11 meses	400mg
1-3 anos	500mg
4-6 anos	600mg
7-10 anos	700mg
Adulto	1000mg
Gestante	1200mg
Lactante	1000mg

Fonte: Dados retirados da RDC N° 269, de setembro de 2005

O paciente deve se atentar ao ingerir uma quantidade superior a tolerada pelo organismo. Podem existir efeitos adversos pela hiper ingestão de cálcio, como hipercalcemia,

hipercalcúria, calcificação vascular e de tecidos moles, pedra nos rins, câncer de próstata, constipação. (42) Valores da quantidade máxima de cálcio tolerada tendo em vista o sexo e idade foi estabelecido para evitar riscos de exacerbada ingestão de cálcio. (ver tabela 4)

Tabela 4- Valores referentes aos Níveis Superiores Toleráveis de Ingestão de Cálcio (42)

Sexo ou grupo	Idade	NIST*
Bebês	0 a 6 meses	1.000 mg
	6 a 12 meses	1.500 mg
Crianças	1 a 3 anos	2.500 mg
	4 a 8 anos	2.500mg
Homens e Mulheres	9 a 13 anos	3.000 mg
	14 a 18 anos	3.000 mg
	19 a 30 anos	2.500 mg
	31 a 50 anos	2.500 mg
	51 a 70 anos	2.000 mg
	>70 anos	2.000 mg

Fonte: Adaptável da referência (42)

* Nível de Ingestão Superior Tolerável (NIST)

A **vitamina D** por sua vez possui dois tipos principais, a vitamina D2 e a D3. A vitamina D2 (ergocalciferol) pode ser sintetizada e adicionada aos alimentos, já a vitamina D3 (colecalfiferol) pode ser sintetizada pela pele a partir da 7-dehydrocolesterol mediante a exposição aos raios UVB (sol) e conforme dito anteriormente, também pode ser encontrada na dieta. (42) A **RDC N° 269, de 22 de setembro de 2005**, apresenta também as doses de

ingestão diária recomendada (IDR), para vitamina D. (ver tabela 5). O limite superior aceitável estabelecido para vitamina D, vem sendo contestado pois não é recomendado a suplementação de vitamina D de forma interrompida nem por longos períodos. (52) Vale ressaltar que a vitamina D é do tipo lipossolúvel, ou seja, ao ingerir esse tipo de vitamina ele tende a acumular no organismo e não ser excretada. Outro fator que questiona esse valor de limite superior aceitável, bem como a ingestão diária recomendada é que por ser possível a absorção de vitamina D através do sol e não exclusivamente pela dieta, não se sabe o nível exato de absorção da vitamina, se não há como saber a quantidade de vitamina D obtida pela exposição aos raios UVB, pois a quantidade de vitamina D adquirida através da exposição ao sol, depende do horário em que a exposição foi feita, bem como a utilização de protetor solar, o tempo e o horário de exposição, o local (geograficamente) de exposição e a idade do indivíduo, não há como saber a ingestão diária, nem como o limite superior aceitável. (42,52,53)

Tabela 5- Recomendações para Ingestão Diária Recomendada de **Vitamina D** de acordo com a **RDC Nº 269, de 22 de setembro de 2005**. (51,53)

Grupo	Quantidade
0-11 meses	5 micrograma ou 200UI
1-3 anos	5 micrograma ou 200UI
4-6 anos	5 micrograma ou 200UI
7-10 anos	5 micrograma ou 200UI
Adulto**	5 micrograma ou 200UI
Gestante ou Lactante	5 micrograma ou 200UI

Fonte: Dados retirados da RDC Nº 269, de setembro de 2005 e (53)

**Em uma outra fonte, recomenda-se o consumo de 10 microgramas ao dia para adultos de 51-65 anos e 15 microgramas ao dia para adultos maiores de 65 anos. (53)

Uma metanálise mostrou que ao utilizar suplementação oral com doses de vitamina D (colecalférol) variando de 700 a 800 UI/dia, em idosos, resultou na diminuição do risco de fratura. Entretanto em doses orais de 400 UI/d não mostrou ser suficientes para a prevenção de fraturas. (54)

Por sua vez, mesmo que seja um suplemento alimentar, o seu consumo em excesso pode causar intoxicação levando a hipercalcemia, dano renal e cardiovascular. (42) Doses em um intervalo de 20-50mg ao dia podem apresentar efeitos adversos, sendo respectivamente não observado e observado. (53)

Tanto o cálcio, quanto a vitamina D são vendidos como únicos, entretanto eles também são encontrados em drogarias e farmácias, como medicamentos que possuem os dois suplementos na mesma composição, o que as vezes pode ser útil e mais prático para aqueles que precisam consumi-los, bem como pode ser positivo no quesito de absorção, pois a vitamina D auxilia na absorção de cálcio. E em ambos os casos o farmacêutico deve orientar os pacientes, pois existe um enorme uso indiscriminado desses produtos e com isso a suplementação deve ser feita de maneira individualizada e após da análise dos exames.

Com a série de sintomas gastrointestinais estabelecidos pela ingestão de lactose, acredita-se que ocorre uma disbiose intestinal e com isso a utilização de prébióticos e probióticos vem sendo estudada, pois quando utilizados eles estabelecem um ambiente favorável para a microbiota ali presente. (46)

Os **prébióticos** são compostos que não são digeríveis pelo organismo humano e sim por algumas bactérias presentes no cólon, com isso, eles são considerados substratos seletivos, pois conferem alimento para o crescimento de alguns tipos específicos de bactérias. Os prébióticos mais utilizados são os galacto-oligosacarídeos (GOS) e fruto-oligosacarídeos (FOS) estes são substrato de bactérias como os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. (46) A principal função de prébióticos para o tratamento da intolerância à lactose é promover o crescimento de bactérias específicas, que atuam sobre a lactose ingerida, através do aumento de β -galactosidase e/ou da diminuição das bactérias produtoras de gases. Com isso, promovem a diminuição dos sintomas de intolerância à lactose. (4,8,17,23)

Um ensaio clínico randomizado, duplo cego, utilizou em pacientes com intolerância à lactose, um tipo de prébiotico denominado GOS RP-G28. Como resultado, sintomas como dor abdominal, inchaço e flatulência, apresentaram uma melhora, mesmo após 30 dias do término do tratamento. (55)



Outro estudo semelhante, randomizado duplo cego, multissítio controlado por placebo, mostrou que GOS, também denominados de RP-G28 purificados, tiveram como resultado, uma alteração da microbiota fecal, com presença de bactérias atuantes sobre a lactose e consequente melhora dos sintomas em comparação com o grupo controle. Entretanto após 30 dias do término do tratamento com GOS, espécies de *Bifidobacterium*, ocorreu o retorno às quantidades relatadas antes do início deste tratamento. Os sintomas de intolerância à lactose também foram relatados, mostrando uma melhora em 71% dos participantes, no dia em que o tratamento terminou e mesmo após 30 dias do término do estudo, cerca de 69% dos participantes também relataram uma melhora dos sintomas. (56)





Uma revisão sistemática envolvendo o uso de probióticos e prébióticos para tratamento de intolerância à lactose mostrou que para o uso de probióticos, visando o alívio dos sintomas, foi evidenciado melhora através dos resultados obtidos quando realizado o teste de hidrogênio (teste diagnóstico de intolerância à lactose), entretanto para o uso de prébióticos, não mostraram dados conclusivos para mesma finalidade. (24)

Uma nova proposta de tratamento foi testada em estudo multicêntrico, randomizado, cruzado, duplo-cego, controlado por placebo para verificar a eficácia de um novo tratamento e auxílio dos sintomas de intolerância à lactose, dentre eles, há uma **novidade terapêutica de origem natural (NTN)** que possui em sua composição polissacarídeos, proteína de ervilha, taninos (semente de uva) e β -galactosidase e cepas de *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus acidophilus*. Neste estudo observaram uma melhora significativa em sintomas de distensão abdominal. Mesmo que ainda não comercializado, pode ser uma futura alternativa para auxílio de pacientes com intolerância à lactose. (25)

Quadro 6 - Resumo das intervenções farmacológicas para Intolerância à Lactose. (4,13,57–60)

MEDICAMENTO	APRESENTAÇÕES	USO PADRÃO	ORIENTAÇÕES AO PACIENTE	ALERTAS	GRADE	
					Nível de Evidência	Grau de Recomendação
Lactase \$\$\$ MOP	Gotas: 5.000 U.FCC/ml Comprimido: 9.000 FCC ALU 10.000 FCC ALU Comprimidos Mastigáveis: 4.500 FCC ALU 9.000 FCC ALU 10.000 FCC ALU Cápsulas: 10.000 FCC ALU Tabletes: 10.000 FCC Saches: 4.000 FCC ALU 10.000 FCC ALU Fontes:	ADULTOS: Gotas: (5.000 U.FCC/ml): Consumir 20 gotas (1ml) por refeição que possui lactose. Comprimidos Mastigáveis, cápsulas e sachês: (9.000- 10.000 FCC ALU) Consumir um comprimido mastigável por refeição que possui lactose, pode ser mastigado ou engolido com água. A depender da bula ingerir concomitantemente com alimentos lácteos. CRIANÇAS:	“O efeito tem curta duração” “Consumir antes da ingestão de alimentos que possuem lactose” “Não ingerir se você estiver grávida” “Não dar para lactantes e crianças” “A dose pode variar caso a ingestão de lactose seja maior”	- Diabético - Indivíduos com galactosemia - Gravidez e Lactação - Criança - Alérgicos a proteína do leite	Moderada 	Forte 

	<p>Fungos (<i>Aspergillus oryzae</i> e <i>Aspergillus niger</i>)</p> <p>Levedura: (<i>Kluyveromyces lactis</i>)</p>	<p>Este medicamento é contraindicado para crianças.</p>				
<p>Cálcio</p> <p>\$\$\$</p> <p>MIP</p> <p>+SUS</p>	<p>Comprimido: 1250mg</p> <p>Comprimido revestido: 500mg</p> <p>Cápsula: 1200mg</p> <p>Pó: embalagem com 340g</p> <p>Tipos de sais de cálcio: carbonato de cálcio, citrato malato de cálcio, citrato de cálcio, lactato de cálcio e fosfato tricálcico</p>	<p>ADULTOS:</p> <p>CRIANÇAS:</p>	<p>“Carbonato de cálcio deve ser tomado em jejum”</p> <p>“Citrato malato de cálcio, citrato de cálcio, lactato de cálcio, fosfato tricálcico, devem ser consumidos juntamente com outros alimentos”</p> <p>“Cuidado ao ultrapassar a quantidade diária aceitável/recomendada”</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos com câncer de próstata - Indivíduos com Cálculo renal - Gravidez e Lactação 	<p>Moderada</p> 	<p>Forte</p> 

Vitamina D  MIP 	Gotas: 132 UI/gota (20ml) 200 UI/gota (10ml) 400 UI/gota (10ml) 500 UI/gota (10ml) 600 UI/gota (5ml) 1.000 UI/gota (5ml) 5.000 UI/gota (4ml)	ADULTOS: - Comprimidos revestidos de 7.000 UI, 3 comprimidos por semana ou de 50.000 UI 2 comprimidos por mês. Segunda a bula da CIMED * Doses de 3.000 UI/dia ou 21.000 UI/semana ou 90.000 UI são eficazes (CIMED)	“Tomar com ou sem alimento, entretanto leia a bula, pois pode variar de produto para produto ” “Ao tomar colecalciferol (vitamina D3) é indicado a monitorização dos níveis de cálcio e fosfato no sangue ”	- Indivíduos com hipercalcemia - Indivíduos com síndrome de má absorção - Hipervitaminose D - Doença Renal Crônica - Má formação óssea - Hiperfosfatemia - Aterosclerose - Insuficiência cardíaca - Hiperlipidemia - Doenças granulomatosas - Grávidas e lactantes	Moderada 	Forte 
	Comprimidos Revestidos e Cápsulas Moles: 1.000 UI 2.000 UI 4.000 UI 5.000 UI 7.000 UI 10.000 UI 14.000 UI 50.000 UI 100.000 UI	CRIANÇAS: Crontraindicado para crianças menores de 12 anos.				
	Filme orodispersível: 800 UI 2.000 UI					

	<p>Gomas: 1.000 UI</p> <p>Geralmente é vitamina D3, mas podemos encontrar vitamina D2</p>					
<p>Probióticos</p> <p>\$\$\$</p> <p>MOP</p>	<p>Formas Farmacêutica Utilizadas:</p> <p>Cápsula</p> <p>Sachês</p> <p>Comprimidos</p> <p>Mastigáveis Bactérias utilizadas</p> <p>Bactérias utilizadas:</p> <p>(As bactérias mais frequentemente utilizadas para a produção de probióticos são <i>Lactobacillus spp.</i> (<i>L. acidophilus</i>, <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. reuteri</i>, etc.), <i>Bifidobacterium longum spp.</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>Saccharomyces boulardii</i>)</p>	<p>ADULTOS e CRIANÇAS:</p> <p>Variam de produto para produto (vide bula)</p>	<p>“Consumir conforme a bula”</p> <p>“Em caso de gestantes, Lactantes, e crianças buscar orientação médica conforme cepa utilizada”</p>	<p>- Gestantes</p> <p>- Crianças</p> <p>- Lactantes</p> <p>- Imunocomprometidos</p> <p>- Indivíduos com cateter venoso central</p>	<p>Moderada</p> 	<p>Forte</p> 

Fonte: Autoria própria.

FCC: Food Chemical Codex

ALU: Unidade de Lactase

U.FCC: Unidade de atividade enzimática determinada segundo o Food Chemical Codex

SINAIS DE ALERTA E ENCAMINHAMENTO

O farmacêutico deve se atentar a sinais de intolerância à lactose que podem, se não tratados, causar sintomas e sinais mais graves, como por exemplo, diarreia e vômito. Esses sintomas, em casos mais graves podem levar o indivíduo à desidratação. Como dito anteriormente, os **sinais de desidratação** englobam: olhos afundados e/ou ressecados, sede excessiva, tontura, dor de cabeça, perda de peso, letargia, bocas e línguas secas, fraqueza muscular e alteração mental. (37,38)

Em caso de paciente com sinais de desidratação, consultar diretriz referente a desidratação e seguir o que é determinado.

Caso o paciente esteja apresentando **sinais de caráter alérgico (sistema imune)**, recomendar não consumir leite e seus derivados e encaminhar o paciente ao médico para possível diagnóstico de alergia a proteína do leite de vaca e evitar complicações graves.

Caso o paciente esteja fazendo o **uso de medicamentos para o tratamento de intolerância à lactose** (vitamina D ou cálcio) e **apresente efeitos adversos**, recomendar cessar o uso desses medicamentos e encaminhar o paciente para o hospital.

Caso o paciente **não tenha tido o diagnóstico de intolerância à lactose**, encaminhá-lo a atenção primária. E caso não tenha sido diagnosticado em atenção primária encaminhá-lo ao gastroenterologista. (14)

Quadro 7 - Sinais de alerta para encaminhamento de paciente com Intolerância à lactose.(4)

PALAVRA-CHAVE	SINAIS DE ALERTA
DESIDRATAÇÃO	Em caso de pacientes com sinais de desidratação, checar capítulo referente a diretriz clínica sobre desidratação.
PREMATUROS	Caso os sintomas estejam presentes em uma criança prematura, onde a gestação foi inferior a 34 semanas, encaminhar ao hospital.
SINTOMAS CARACTERÍSTICOS DE ALERGIA APLV	Caso o paciente tenha sintomas de alergia, deve-se atentar a uma possível alergia a proteína do leite de vaca, com isso trata-se de um caráter imunológico e diferente da intolerância, o paciente, caso não diagnosticado, deve ser encaminhado para um centro de atendimento, para possível diagnóstico e realização de exames.

Fonte: Autoria própria

MONITORAMENTO DOS RESULTADOS

O farmacêutico deve observar no paciente, que estiver fazendo o uso de alguma intervenção proposta, se ocorreu a melhora dos sintomas ou diminuição deles.

Caso tenha tido a melhora de algum sintoma, observar com relação ao andamento do tratamento, bem como se algum outro sintoma apareceu.

Com uma dieta restrita de lácteos, dentro de um limiar aceitável e utilizando suplementos alimentares caso necessário, o paciente deve evoluir de forma positiva. Caso contrário, deve-se averiguar possíveis causas secundárias.

Avaliar os resultados dos exames de nutrientes, para averiguar se os níveis de cálcio e vitamina D estão dentro dos valores de referência, em caso de desregulação, orientar o paciente a procurar um nutricionista ou médico, para ajuste de dose.

Em pacientes que apresentem hipercalcemia, bem como efeitos adversos causados pela ingestão exarcebada de suplementos alimentares, recomendar o paciente buscar auxílio médico por suspeita de intoxicação.

Não é recomendado o consumo de lactase, bem como das outras intervenções farmacológicas para gestantes e lactantes sem prescrição médica.

Avaliar se o paciente está fazendo o uso correto das intervenções farmacêuticas, bem como orientá-lo em caso de adição de alguma outra intervenção.

Caso os sintomas não tenham melhorado significativamente, averiguar uma segunda causa como intolerância à FODMAPs. (9,17,21,23)

RESUMO E ALGORITMO DE MANEJO DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE

Figura 6 - Resumo das intervenções farmacológicas para intolerância à lactose (4,22,23)



CRITÉRIOS DE BUSCA

As buscas foram realizadas em novembro de 2022 à fevereiro de 2023, em diversas bases de dados: BMJ Best Practice, Dynamed, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), MSD Manuals, GIN (Guidelines International Network), Agency for Healthcare Research and Quality, Institute for Clinical Systems Improvement, Public Health Agency of Canada, Australian Government National Health, Biblioteca de Guias de Prática Clínica do Sistema Nacional de Saúde (Espanha), CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS), FinnishCurrentCare, Geneva Foundation for Medical Education and Research, eGuidelines, PubMed e Healthcare Improvement Scotland. Totalizando 16 bases de dados.

Em cada base de dado foram feitas buscas diferentes, seguindo as restrições e modo de busca de cada base de dados. O termo central (intolerância à lactose ou lactose intolerance) foi estabelecido como termo principal de busca. E a partir do momento em que as buscas foram feitas, outros termos sinônimos e complementares foram encontrados. Esses termos encontrados foram acrescentados, quando possível, nas buscas, como descritores. Os principais descritores utilizados foram: lactose intolerance, lactose, deficiência de lactase, intolerância à lactose, intolerancia a la lactosa e malabsorção de lactose. Em algumas bases de dados foi possível acrescentar filtros de buscas (como por exemplo: guidelines, idioma das publicações como: português, inglês e espanhol e a restrição de período de publicação em 10 anos), entretanto em outros não tinham essa opção.

Em algumas bases de dados, ao utilizar certos descritores, não apareceram resultados de buscas, outros apareceram resultados que fugiam do tema central (intolerância à lactose ou lactose intolerance), Bases que não apareceram resultados ou os resultados fugiam da temática central: Agency for Healthcare Research and Quality, eGuidelines, Healthcare Improvement Scotland, Biblioteca de Guias de Prática Clínica do Sistema Nacional de Saúde (Espanha e NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)(Lactose intolerance, lactose, intolerancia a la lactosa e malabsorção de lactose); MSD Manuals (Lactose intolerance, lactose e Intolerância à lactose); GIN (Guidelines Internacional Network), Geneva Foundation for Medical Education and Research e Australian Government National Health (Lactose intolerance e lactose); Institute for Clinical Systems Improvement (Não há barra de procura para busca de descritores, foi analisado todas as diretrizes); Public Health Agency of Canada e FinnishCurrentCare (Lactose Intolerance); CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS)(A busca foi feita na lista geral de protocolos e diretrizes (link: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>).

Nas outras bases de dados em que obtivemos resultado de busca, foram usados os seguintes descritores: **BMJ Best Practice:** hipolactasia, intolerância à lactose, lactose intolerance, deficiência de lactase; **Dynamed:** hipolactasia, lactose intolerance, intolerância à lactose, deficiência de lactase; **PubMed:** foram utilizados Mesh terms para estabelecer a busca: ("Lactose Intolerance"[Mesh]) OR "Lactose Intolerance, Adult Type" [Supplementary Concept] + filtro para publicações < 10 anos (2012- 2022). Além disso, nas bases de dados como o PubMed, foram feitas buscas aleatórias sobre alguns termos em específicos para complementar na escrita e tabelas desta diretriz (como por exemplo, sintomas de desidratação [dehydration symptoms], no Pubmed.

Crítérios de Inclusão:	Publicações de 2012 a 2022; escritas em Espanhol, Inglês ou Português; Que tinham como tema principal Intolerância à lactose; publicações
-------------------------------	---

	apresentavam explicações sobre tratamento, bem como informações para complementar e formular a diretriz.
Crítérios de Exclusão:	Publicações que apresentam como tema central: hipolactasia do desenvolvimento, outras doenças relacionadas com intolerância à lactose.
Número de Referências Identificadas nas Buscas:	408
Fontes selecionadas para leitura de títulos (excluídos repetições):	408
Fontes selecionadas para leitura de resumo:	85
Fontes selecionadas para leitura de texto completo:	26
Fontes selecionadas no Final (incluindo adições pós leitura):	24
FONTES SELECIONADAS	
BASES DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIA	Best Practice: Deficiência de lactase (2022) Dynamed: Lactose Intolerance in Children Dynamed: Lactose Intolerance in Adults Dynamed: Dehydration and Hypovolemia in Adults
GUIAS E DIRETRIZES CLÍNICAS	Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção (2016) Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE- Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde (2014)
REVISÕES SISTEMÁTICAS	PubMed: Systematic Review: effective management strategies for lactose intolerance (2010) Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials (2020) PubMed: The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review (2019) PubMed: Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases (2016) PubMed: Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review (2005) PubMed: Effects of lactose-free and low-lactose dairy on symptoms of gastrointestinal health: A systematic review (2021)

**OUTROS ARTIGOS E
DOCUMENTOS
ADICIONAIS**

Best Practice e Dynamed: Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents (2006)
PubMed: Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment (2021)
PubMed: Lactose intolerance: myths and facts. An update (2022)
PubMed: Lactose Intolerance: A Concise Review to Skim the Surface (2020)
PubMed: Lactose Intolerance and Its Dietary Management: An Update. (2021)
Descritores DeCS
Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP- 2) (2009)
CID 10 (2019)
PubMed: The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms.(2020)
BVS: Diarreia e Desidratação (2009)
RDC 727 de 1º DE JULHO DE 2022 (2022)
RDC Nº 241, DE 26 DE JULHO DE 2018
PubMed: The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting (2019)
PubMed: Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management (2019)
PubMed: Lactose Intolerance: Common Misunderstandings (2019)
PubMed: Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives (2018)
PubMed: Intolerancia a la lactosa (2016)
PubMed: Lactose Intolerance (2015)
PubMed: Lactose intolerance in Indonesian children (2015)
PubMed: Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management (2015)
PubMed: Lactose intolerance: from diagnosis to correct management (2013)
PubMed: The diagnosis and management of patients with lactose-intolerance (2013)
PubMed: Lactose malabsorption and intolerance: a review
PubMed: Recent Advances on Lactose Intolerance : tolerance thresholds and currently available answers (2017)
PubMed: The effects of the DDS-1 strain of lactobacillus on symptomatic relief for lactose intolerance - a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial (2016)
PubMed: National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lactose Intolerance and Health (2010)
PubMed: Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation - A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (2005)
Scielo: Cálcio dietético – estratégias para otimizar o consumo (2009)
Tabela TACO - (2017)
PubMed: Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies (2007)
PubMed: Calcium retention and hormone levels in black and white women on high- and low-calcium diets (1993)

PubMed: Viitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? (2021)
RESOLUÇÃO-RDC Nº 269, DE 22 DE SETEMBRO DE 2005 (2005)
PubMed: Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. (2019)
PubMed:Effects of Bifidobacterium longum and Lactobacillus rhamnosus on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study (2019)
Justificativas para os limites mínimos e máximos de nutrientes, substâncias bioativas e enzimas da proposta regulatória de suplementos alimentares (ANVISA) (2018)
Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options (2018)
PubMed: Clinical Approach to Lactose Intolerance (2019)
Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition - Second Edition-FAO/WHO (2004)
PubMed: Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals (2017)
PubMed: Efficacy and Safety of a Novel Therapeutic of Natural Origin (NTN) in Adult Patients with Lactose Intolerance: A Multicenter, Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (2022)
PubMed: Ingestão Dietética de Referência para Cálcio e Vitamina D. (2011)
PubMed: Lactose Intolerance (2022)
PubMed: Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial (2013)
Floratil bula
Vitamina D3 (Colecalciferol) Althaia
Vitamina D Colecalciferol) CIMED

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível notar com esse trabalho, que ainda é preciso um avanço de evidências principalmente sobre as formas de tratamento da intolerância à lactose, pois é um problema que afeta muitas pessoas, bem como a qualidade de vida. Ao desenvolver esta diretriz foi possível observar também que é necessário o desenvolvimento de mais diretrizes sobre o assunto, inclusive diretrizes oficiais dos órgãos governamentais. Pois, atualmente, não há uma diretriz governamental baseada em evidências e sim recomendações onde não se fala como tratamento as formas de se evitar ou melhora dos sintomas.

As propostas apresentadas, principalmente como intervenção farmacológica, elas devem passar por especialistas primeiramente, pois são propostas que variam de estudo para estudo e os que são farmacológicos, nem todos são dispensados pelo SUS o que dificulta a forma de amplo tratamento e são em sua totalidade intervenções que não precisam de prescrição para serem vendidas, o que facilita o acesso e aumenta a chance de uso irracional e possível intoxicação.

O farmacêutico, diante da sua importância na sociedade, tem suma importância também em auxiliar o paciente neste tipo de caso, visto que, sua presença em diversas regiões podem auxiliar e orientar os pacientes no autocuidado, tanto não farmacológico (explicar a importância por exemplo de se ter uma dieta atingindo um limiar aceitável de produtos com lactose em comparação com possíveis riscos de saúde envolvidos ao retirar o leite da dieta) e ao mesmo tempo cuidados com o tratamento farmacológico, que neste caso, é bastante importante devido ao fato de não envolver a necessidade de prescrição para obtenção do tratamento e em casos onde o farmacêutico não consiga atuar, saber quando encaminhar o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aasma Shaukat. Deficiência de Lactase [Internet]. New York, NY; 2022 [citado 18 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/798/pdf/798/Defici%C3%Aancia%20de%20lactase.pdf>
2. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. setembro de 2006;118(3):1279–86.
3. Ebach D, Fedorowicz Z, Ehrlich A. Lactose Intolerance in Children [Internet]. [citado 29 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/lactose-intolerance-in-children>
4. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. Vol. 89, *Nutrition Research*. Elsevier Inc.; 2021. p. 23–34.
5. Weiner BC, Shaughnessy A, Ehrlich A. Lactose Intolerance in Adults [Internet]. [citado 29 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/lactose-intolerance-in-adults>
6. Toca M del C, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Lactose intolerance: myths and facts. An update. Em: *Archivos Argentinos de Pediatría*. Sociedad Argentina de Pediatría; 2022. p. 59–66.
7. Katoch GK, Nain N, Kaur S, Rasane P. Lactose Intolerance and Its Dietary Management: An Update. Vol. 41, *Journal of the American Nutrition Association*. Routledge; 2022. p. 424–34.
8. Jansson-Knodell CL, Krajicek EJ, Savaiano DA, Shin AS. Lactose Intolerance: A Concise Review to Skim the Surface. Vol. 95, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1499–505.
9. di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab*. 1º de fevereiro de 2019;73(Suppl 4):30–7.
10. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose maldigestion, malabsorption, and intolerance: a comprehensive review with a focus on current management and future perspectives. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
11. Rosado JL. Intolerancia a la lactosa. 2016; Disponível em: www.anmm.org.mx
12. Vandenplas Y. Lactose intolerance. Vol. 24, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. HEC Press; 2015. p. S9–13.
13. Ugidos-Rodríguez S, Matallana-González MC, Sánchez-Mata MC. Lactose malabsorption and intolerance: a review. Vol. 9, *Food and Function*. Royal Society of Chemistry; 2018. p. 4056–68.
14. Sherry Carter BL, Attel S. The Diagnosis and Management of Patients with Lactose Intolerance [Internet]. 2013 [citado 16 de janeiro de 2023]. Disponível em: www.tnpj.com
15. Martínez Vázquez SE, Nogueira de Rojas JR, Remes Troche JM, Coss Adame E, Rivas Ruíz R, Uscanga Domínguez LF. The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms. Vol. 85, *Revista de Gastroenterología de México*. Asociación Mexicana de Gastroenterología; 2020. p. 321–31.
16. Corgneau M, Scher J, Ritie-Pertusa L, Le D t. l., Petit J, Nikolova Y, et al. Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available answers. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 13 de outubro de 2017;57(15):3344–56.
17. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. Vol. 68, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 2080–91.
18. Rienzo DT, D'angelo G, D'aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M, et al. Lactose Intolerance: From Diagnosis to Correct Management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2013 [citado 16 de janeiro de 2023];18–25. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/018-025.pdf>
19. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, Macdonald R, Shamlilian TA, Kane RL, et al. Systematic Review: Effective Management Strategies for Lactose Intolerance [Internet]. 2010. Disponível em: www.annals.org
20. Hegar B, Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. Vol. 24, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. HEC Press; 2015. p. S31–40.

21. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose intolerance in adults: Biological mechanism and dietary management. Vol. 7, *Nutrients*. MDPI AG; 2015. p. 8020–35.
22. Silberman ES, Jin J. Clinical Approach to Lactose Intolerance. Vol. 322, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2019. p. 1600–1.
23. Romero-Velarde E, Delgado-Franco D, García-Gutiérrez M, Gurrola-Díaz C, Larrosa-Haro A, Montijo-Barrios E, et al. The importance of lactose in the human diet: Outcomes of a Mexican consensus meeting. *Nutrients*. 1º de novembro de 2019;11(11).
24. Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of prebiotic and probiotic supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: A systematic review of controlled trials. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.
25. Pop C, Sporea I, Santos J, Tudor N, Tiuca N. Efficacy and Safety of a Novel Therapeutic of Natural Origin (NTN) in Adult Patients with Lactose Intolerance: A Multicenter, Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Foods*. 1º de setembro de 2022;11(17).
26. Malik T, KK P. Lactose Intolerance [Internet]. 2022 [citado 8 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>
27. Justificativas Para os Limites Mínimos e Máximos de Nutrientes, Substâncias Bioativas e Enzimas da Proposta Regulatória de Suplementos Alimentares. 2018 [citado 30 de janeiro de 2023]; Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/Justificativa_Limites_Suplementos+-+CP+457-2017/ac372a4a-43ba-4721-bf3c-bd3c1ce60f81
28. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. Vol. 59, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 1675–83.
29. Levri KM, Ketvertis K, Deramo M, Merenstein JH, Amico FD'. APPLIED EVIDENCE Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. Vol. 54. 2005.
30. Pereira GAP, Genaro PS, Pinheiro MM, Szejnfeld L, Martini LA. Cálcio Dietético – Estratégias Para Otimizar o Consumo. Vol. 49, *Rev Bras Reumatol*. 2009.
31. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - Manual de Graduação da Qualidade da Evidência e Força de Recomendação para Tomada de Decisão em Saúde [Internet]. 2014 [citado 7 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf
32. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
33. DeCS/MeSH Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. [citado 16 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=7964>
34. Classificação Internacional de Atenção Primária (CIAP 2) [Internet]. Volume 2. Florianópolis; 2009 [citado 19 de dezembro de 2022]. Disponível em: http://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/media/file/CIAP%202/CIAP%20Brasil_atualizado.pdf
35. CID 10 - International Classification of Diseases 10th Revision (ICD) [Internet]. 2019 [citado 2 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/E73>
36. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lactose Intolerance and Health Annals of Internal Medicine [Internet]. Vol. 792, *Annals of Internal Medicine*. 2010. Disponível em: www.annals.org
37. Diarréia e Desidratação [Internet]. 2009 [citado 10 de janeiro de 2023]. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/dicas/214_diarreia.html#:~:text=%2D%20ter%20muita%20sede%20e%20beber,mais%20sintomas%2C%20pode%20ser%20desidrata%C3%A7%C3%A3o.
38. Denker B, Fedorowicz Z, Aird W. Dehydration and Hypovolemia in Adults [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2023]. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/dehydration-and-hypovolemia-in-adults#OVERVIEW_EV

39. Sharp E, D’Cunha NM, Ranadheera CS, Vasiljevic T, Panagiotakos DB, Naumovski N. Effects of lactose-free and low-lactose dairy on symptoms of gastrointestinal health: A systematic review. Vol. 114, *International Dairy Journal*. Elsevier Ltd; 2021.
40. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 727, DE 1º DE JULHO DE 2022. 2022.
41. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TACO 4 Edição Ampliada e Revisada [Internet]. Campinas - SP; 2011 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf
42. Ross A, Taylor C, Yaktine A. Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium [Internet]. 2011 [citado 29 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56060/>
43. Hipovitaminose D em pediatria: Recomendações para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. 2016 [citado 29 de janeiro de 2023]; Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf
44. Szilagyí A, Galiatsatos P, Xue X. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. *Nutr J*. 13 de julho de 2016;15(1).
45. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA-RDC Nº 241, DE 26 DE JULHO DE 2018. 2018.
46. Quigley EMM. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. Vol. 17, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2019. p. 333–44.
47. Vitellio P, Celano G, Bonfrate L, Gobetti M, Portincasa P, de Angelis M. Effects of bifidobacterium longum and lactobacillus rhamnosus on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: A randomised, double-blind, cross-over study. *Nutrients*. 1º de abril de 2019;11(4).
48. Pakdaman MN, Udani JK, Molina JP, Shahani M. The effects of the DDS-1 strain of lactobacillus on symptomatic relief for lactose intolerance - A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Nutr J*. 20 de maio de 2016;15(1).
49. Hunt CD, Johnson LK. Calcium Requirements: New Estimations for Men and Women by Cross-sectional Statistical Analyses of Calcium Balance data from Metabolic Studies [Internet]. Vol. 86, *Am J Clin Nutr*. 2007. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/86/4/1054/4649393>
50. Dawson-Hughes B, Harris S, Kramich C, Dallal G, Rasmussen HM. Calcium Retention and Hormone Levels in Black and White Women on High-and Low-Calcium Diets. Vol. 8, *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH*. Mary Ann Liebert, Inc., Publishers; 1993.
51. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA -RDC Nº 269, DE 22 DE SETEMBRO DE 2005. 2005.
52. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? Vol. 33, *Aging Clinical and Experimental Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 19–24.
53. Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. World Health Organization; 2004. 341 p.
54. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [Internet]. Vol. 293, *JAMA*. 2005. Disponível em: www.jama.com
55. Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR, James GM, Longcore AT, Chandler JR, et al. Improving Lactose Digestion and Symptoms of Lactose Intolerance With a Novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial [Internet]. 2013. Disponível em: <http://www.nutritionj.com/content/12/1/160>
56. Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D, Monteagudo-Mera A, Anderson C, Magness ST, et al. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 de janeiro de 2017;114(3):E367–75.
57. FLORATIL® (*Saccharomyces boulardii*) Bula.

58. 20Bi Folheto (Probiótico).
59. Vitamina D3 (Colecalciferol) Althaia.
60. VITAMINA D CIMED ® colecalciferol.