

FATORES DESENCADEANTES DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE: METABOLISMO ENZIMÁTICO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

TRIGGERING FACTORS OF LACTOSE INTOLERANCE: ENZYMATIC METABOLISM, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Bianca Cestari Zychar

Biomédica com Pós-Doutorado em Biologia Molecular,
Doutorado em Biologia Estrutural e Funcional
Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP/Escola
Paulista de Medicina São Paulo. Atualmente Professora
de graduação (FMU) nos cursos de Biomedicina,
Estética e Cosmetologia e Odontologia e pós graduação
em áreas da saúde.

E-mail: biancazychar@gmail.com

Beatriz Araújo Oliveira

Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas
Unidas, Avenida Santo Amaro, 1239, Vila Nova
Conceição, São Paulo, SP, Brasil, CEP: 04505-002

RESUMO

O leite é um líquido rico em proteínas secretado pelas glândulas mamárias de fêmeas com grande importância, sobretudo para crianças. O Ministério da Saúde recomenda sua ingestão diária, já que, os laticínios são considerados fonte primária de cálcio, fundamental para manutenção das funções do organismo. O principal carboidrato presente no leite é a lactose, metabolizada no intestino através da enzima lactase em indivíduos saudáveis; em contrapartida a deficiência enzimática da lactase acarreta uma reação adversa chamada Intolerância à Lactose (IL), ocasionando dores abdominais, diarreia, vômitos, entre outros sintomas. A IL não é considerada uma alergia, pois não há ação do sistema imunológico. Desta forma o trabalho teve como objetivo descrever os fatores desencadeantes da IL, visto que se trata de uma reação adversa que atinge 70% da população mundial, bem como diagnóstico e tratamento. Para tanto foi realizada revisão da literatura a partir dos bancos de dados científicos, como Scielo, Lilacs, Google Acadêmico, Pubmed entre o período de 2004 até o momento. De acordo com os autores, a IL se manifesta por ineficiência metabólica na produção da lactase, por alteração na expressão gênica, especificamente à inibição do gene LCT, investigações sobre este mecanismo de alteração gênica e da prevalência de polimorfismos devem ser estudados, a fim de maiores esclarecimentos sobre

esta patologia, para melhor diagnóstico e aplicação do tratamento adequado.

Palavras-chave: gene LCT; intolerância; lactase; lactose; leite.

ABSTRACT

Milk is a protein rich fluid secreted by the mammary glands of females, very important especially for children. The Ministry of Health recommends a daily intake of milk, because dairy products are considered our primary source of calcium, essential for the maintenance of body functions. The main carbohydrate in milk is lactose, metabolized in the intestine by the enzyme lactase in healthy subjects; in contrast the enzymatic deficiency of lactase leads to adverse reaction called lactose intolerance (LI), causing abdominal pain, diarrhea, vomiting, among other symptoms. Thus, the LI is not considered an allergy because there is no action of immune system. Thus the study aimed to describe the triggering factors of the LI, since it is an adverse reaction that reaches 70% of the world population, as well as diagnosis and treatment. Therefore was held a literature review from the scientific databases such as Scielo, Lilacs, Scholar Google, Pubmed in the period of 2004 to date. According to the authors, the LI is manifested by metabolic inefficiency in the production of lactase, by alteration in gene expression, specifically due the inhibition of LCT gene, investigation about this genetic alteration mechanism and the prevalence of polymorphisms should be studied for better diagnosis and application of appropriate treatment.

Keywords: intolerance; lactase; lactose; LCT gene; milk.

1. INTRODUÇÃO

O leite é um líquido rico em proteínas secretado pelas glândulas mamárias de fêmeas com grande importância principalmente para crianças, por ser fonte de nutrientes e vitaminas importantes para o seu desenvolvimento. Quimicamente pode ser definido como uma emulsão aquosa composta de proteínas, lactose, micelas de gorduras, sais minerais e vitaminas ^{1,2,3}.

Sua fração proteica é composta principalmente por β -lactoalbumina, α -lactoglobulina presentes no soro lácteo, estas correspondem entre 15 a 22% do total de proteínas presentes no leite, existe ainda um grupo de proteínas que inclui as transferrinas, microglobulinas, lactoferrinas e glicoproteínas, além das caseínas que correspondem a 80% das proteínas lácteas, estas se encontram, em geral, associadas ao fósforo e cálcio, em micelas com diâmetro de 20 a 300 μm que refletem luz produzindo a coloração branca, típica do leite ^{2,3,4}.

O leite apresenta também porções de enzimas e imunoglobulinas importantes para a resposta imunológica, além de lipídeos, sendo constituído principalmente de trigli-

cerídeos (95 á 96%), além disso, possui a lipase pancreática, a principal enzima responsável pela digestão de triglicerídeos, presente no suco pancreático ^{2,3,4}.

Em seres humanos, denominamos colostro ao líquido secretado poucos dias antes e primeiros dias depois do parto, este líquido contém as mesmas concentrações de lactose e proteínas do leite, porém, com uma quantidade mínima de gordura, posteriormente é ejetado apenas leite ao invés de colostro, contendo aminoácidos, cálcio, ácidos graxos e glicose devido à ação do hormônio de crescimento, paratormônio, insulina e cortisol ⁴. O Ministério da saúde recomenda o aleitamento materno exclusivo durante os seis primeiros meses, com posterior introdução de alimentos complementares associados ao aleitamento materno até os dois anos de vida ou mais ⁵.

Além dos nutrientes, o leite materno fornece proteção por meio dos anticorpos secretados no leite e também leucócitos incluindo neutrófilos e macrófagos importantes no combate de bactérias, enquanto os agentes protetores do leite de vaca são destruídos mais rapidamente ⁴.

Desta forma o presente trabalho tem como objetivo descrever os fatores desencadeantes da IL, bem como sintomatologia, diagnóstico e tratamentos a partir da revisão da literatura através de bancos de dados científicos, como Scielo, Lilacs, Google Acadêmico e Pubmed entre o período de 2004 até o presente momento.

2. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Utilizamos como substitutivo principal ao leite materno o leite de gado, de acordo com o Ministério da Agricultura, "O Brasil é o quarto maior produtor mundial de leite, com 34 bilhões de litros em 2013". Estima-se que nos nove primeiros meses de 2014 houve um aumento de 7% no consumo de leite comparado ao mesmo período do ano anterior, de acordo com o IBGE. A recomendação do Ministério da Saúde para ingestão diária de leite, para crianças de até dez anos é de 400 mL/dia. Para os jovens entre 11 a 19 anos recomenda-se a ingestão de 700 mL/dia e para os adultos 600 mL/dia, inclusive para os idosos ⁶.

A ingestão diária de leite é de extrema importância, pois, os laticínios são considerados nossa fonte primária de cálcio, o leite de gado contém em média 120 mg por 100g. A importância do cálcio está diretamente relacionada à manutenção das funções do organismo como, formação de ossos e dentes, transporte em nível de membrana celular, contração muscular, transmissão de impulsos nervosos e secreção glandular ^{1,7,8}. A recomendação para ingestão tanto de cálcio quanto de fósforo é 1.000 mg/ dia, quantidade presente em um litro de leite ⁴.

Os íons de cálcio são absorvidos pelo sangue, principalmente no duodeno, o hormônio responsável pelo controle na absorção do cálcio é o hormônio paratireóide, secretado pelas paratireóides, este ativa a vitamina D que intensifica a absorção do cálcio, possibilitando o transporte ativo através do íleo. A vitamina D também chamada de calciferol é formada na pele pela exposição aos raios ultravioletas do sol, esta vitamina sofre um processo de conversão em 25-hidroxicalciferol no fígado, que por sua vez é convertido em 1,25 – dihidroxicalciferol nos rins, forma mais ativa da vitamina D, esta forma promove a produção de uma proteína ligante do cálcio nas células epiteliais para o seu transporte em direção ao citoplasma, este processo se dá através de difusão facilitada ⁴.

O principal carboidrato encontrado no leite é a lactose, sendo uma importante fonte de energia, constituinte dos cerebrosídeos, presentes na massa cerebral e mielina nervosa, atua também na retenção de cálcio e magnésio no organismo, além de prolongar a ação da vitamina D e inibir o desenvolvimento de bactérias putrefativas e patogênicas através da produção de ácido lático e diminuição do pH pela microflora intestinal ^{9,10}.

A lactose é um dissacarídeo sintetizado pelas células da glândula mamária em uma reação de um radical D-glicose e D-galactose unidos por uma ligação glicosídica. Apresenta baixo poder adoçante e baixa solubilidade em água, sendo digerida no intestino delgado através da enzima dissacaridase também conhecida como lactase ^{9,10,11}.

A enzima lactase está localizada nos enterócitos que revestem as vilosidades do intestino delgado, atua sobre a lactose, responsável por hidrolisar a ligação glicosídica β -1,4, o resultado desta hidrólise são monossacarídeos de glucose e galactose, que será convertida em glucose posteriormente. A hidrólise da lactose é de extrema importância, pois aumenta a solubilidade e digestibilidade do leite, deficiências na enzima lactase ocasionam transtornos intestinais como diarreia e grande desconforto abdominal, a má digestão da lactose é nomeada Intolerância à Lactose (IL) ^{4,10,12}.

3. INTOLERÂNCIA À LACTOSE

A IL é uma reação alimentar adversa, portanto não relacionada ao sistema imunológico e sim a uma deficiência enzimática da lactase ^{13,14}. "São descritas como intolerâncias alimentares qualquer resposta diferente a um aditivo ou alimento, sem que haja intervenções imunológicas" ¹⁴.

Sabe-se que a prevalência da intolerância a lactose varia de acordo com a etnia, abrangendo 90% da população sudeste asiática, de 70 a 80% da população do sul da Europa e menos de 5% do norte da Europa, além de acometer predominantemente pessoas com 50 anos ou mais, tendo uma estimativa de 46% de pessoas com esta intolerância. A estimativa mundial é de que 70% da população sofre de intolerância à lactose ¹⁵.

A IL pode ser classificada em quatro tipos, a deficiência primária de lactase ou hipolactasia adulta é a mais frequente delas, o termo hipolactasia significa diminuição na ação da enzima lactase na mucosa do intestino, é caracterizada por alterações nos genes codificadores de lactase devido a fatores hereditários ¹⁴.

Na literatura também encontramos a hipolactasia adulta classificada como congênita e adquirida, esta última podendo ser classificada em primária e secundária. A hipolactasia adquirida primária ou não persistência à lactose, se trata da perda programada da atividade de lactase, sendo considerada fisiológica, visto que após o desmame, fisiologicamente a atividade da lactase diminui na maioria das populações ^{16,17}. Já o segundo tipo, é a hipolactasia adquirida secundária ou deficiência secundária da lactase pode ocorrer em decorrência de doenças que afetam a borda da mucosa do intestino, enterite regional, infecção por *Ascaris lumbricoides*, diarreia infecciosa, intestino curto, sendo esta transitória e reversível mediante a tratamento ^{14,17}.

Já o terceiro tipo é a intolerância congênita, a literatura apresenta diversas descrições para a intolerância congênita, sendo descrita por alguns autores como deficiência congênita da lactase e por outros como deficiência congênita da lactose ^{14,17}. Na intolerância congênita de lactase, conhecida como herança autossômica recessiva e é passada de geração em geração, o recém-nascido não apresenta atividade da enzima lactase, esta está ausente no momento do nascimento, fator incomum visto que, neonatos de forma geral tem alta atividade de lactase. Já intolerância congênita à lactose não está relacionada a uma deficiência enzimática e sim a uma falha na absorção gástrica podendo ser fatal na primeira infância, tornando esta uma discussão controversa sobre o real mecanismo deste tipo de intolerância ^{14,16,17}. Uma vez que ainda existe o quarto tipo, é a intolerância ontogenética à lactose, caracterizada pela má absorção da lactose, podendo manifestar durante a infância ou vida adulta ^{14,16}.

4. EXPRESSÃO DO GENE LCT E METABOLISMO ENZIMÁTICO DA LACTASE

As enzimas dissacaridases responsáveis pela hidrólise dos carboidratos são produzidas pelos enterócitos e secretadas pelas células da mucosa do intestino delgado, a lactase em específico tem maior atividade no jejuno e menor no íleo, o gene LCT, codificador da lactase, está localizado no braço longo do cromossomo 2q21 direcionando sua produção pelos enterócitos, este gene apresenta 17 éxons em 49 kb de extensão ^{8,18}.

A forma maturada desta enzima encontrada na mucosa do intestino possui dois sítios, β -galactosidase capaz de hidrolisar a lactose, o-nitrito-fenil- β -glicopiranosida, o-nitro-fenil- β -galactopiranosida e celobiose já a porção florizina hidrolase (LPH) é capaz de hidrolisar a m-nitrito-fenil- β -glicopiranosida, β -glicopiranosilceramida e florizina ^{16,17}.

Foram identificados fatores importantes para a expressão da lactase, como o fator Cdx-2 relacionado à regulação de genes expressos no intestino e sítios de ligação com o LCT, outro fator identificado é o HNF-1 α que atua com o Cdx-2 modulando a expressão da lactase. Existem fatores de transcrição GATA, seus sítios de ligação estão localizados 100 pb anteriores ao TATA box que interagem com o Cdx-2 e HNF-1 α ativando a transcrição da lactase ¹⁸.

Estudos realizados com famílias finlandesas com hipolactasia detectaram dois polimorfismos LCT-13910C>T e LCT-22018G>A, enquanto indivíduos com genótipo CC apresentaram sintomas de intolerância á lactose indivíduos com genótipo TT e CT toleraram a lactose, polimorfismo confirmado posteriormente através de estudos no Brasil e em outros países. O polimorfismo LCT-13910C>T foi mapeado no íntron 13 do MCM6 (manutenção de minicromossomo tipo 6) e o polimorfismo LCT-22018G>A localiza-se no íntron 9 deste gene ¹⁶.

Na África foram descritas outras variantes como LCT-22018G>A, LCT-14010G>C, LCT-13915T>G, LCT-13910C>T e LCT-13907C>G, denominados como alelos de lactasia persistente, com a descoberta destes alelos surgiram novas hipóteses sobre o aparecimento da intolerância á lactose, associando uma delas ao hábito de consumir laticínios pois avaliando esqueletos do período Neolítico e Mesolítico foi possível constatar ausência do alelo de lactase persistente. Através de estudos epidemiológicos foi possível constatar também que populações que em seus primórdios eram grandes consumidores de laticínios comparados á populações mais dependentes da agricultura apresentam menor prevalência da intolerância á lactose ¹⁸.

Por meio de hibridização *in situ* foi possível mapear o gene MCM6, expresso em uma série de tecidos sendo importante para a regulação da replicação do DNA. Uma variação não codificante deste gene localizada em uma região acima do gene da lactase, parece atuar na regulação de ação *cis* podendo aumentar a ativação transcricional diferencial da região promotora do gene da enzima lactase ¹⁹.

5. DIAGNÓSTICO

Indivíduos com IL têm deficiência na absorção deste carboidrato tendo como consequência o acúmulo do mesmo acarretando em um aumento local de água resultando em fezes amolecidas, aceleração do trânsito intestinal e evacuações, inchaço e dores abdominais dentre outros sintomas, a lactose não absorvida é fermentada pelas bactérias intestinais gerando gases ^{20, 21,22}.

Para realização do diagnóstico de intolerância à lactose é realizada a avaliação da história clínica, podendo ser sugerida a restrição de lactose da dieta para avaliação dos sintomas, servindo como diagnóstico terapêutico. A restrição de lactose da dieta não é a prática mais recomendada devido aos possíveis prejuízos nutricionais e ingestão calórica inadequada que isto pode levar ao paciente ²¹.

Além disso, a avaliação da IL através de biópsias obtidas na endoscopia, se trata de um diagnóstico de fácil interpretação visual, que propicia a dosagem bioquímica da atividade da enzima lactase, onde por intermédio de um reagente pode-se verificar a presença da enzima lactase na amostra a partir da cor gerada, propiciando um resultado confiável através de uma técnica com sensibilidade de 95% e especificidade de 100 % ^{19,23}, porém se trata de um método invasivo, sendo este seu fator limitante, principalmente em crianças, cabe ressaltar que o diagnóstico de intolerância à lactose não pode ser realizado apenas por endoscopia, podendo ser realizado pela utilização de testes bioquímicos, teste respiratório entre outros ^{19,23}.

Testes de curva glicêmica após ingestão da lactose têm demonstrado bons resultados, uma quantidade fixa de lactose é administrada no paciente e a glicemia é dosada antes e depois da ingesta, por meio da retirada de sangue de quatro a cinco vezes no intervalo de duas horas, a interpretação do teste é baseada na diferença entre a glicemia de jejum e o pico da curva, se menor que 20mg% a curva é chamada de plana representando má absorção da lactose. Em crianças um valor maior que 25mg% é um indicador de atividade da lactase ^{19, 21,22,23}.

Utilizando o material fecal pode-se realizar a pesquisa de substâncias redutoras e avaliação do pH, pois a presença destas substâncias indica má absorção de açúcares em resultados maiores ou iguais a 0,5%, porém, podem ocorrer resultados falso

positivos, descritos principalmente em prematuros. Podem ocorrer também resultados falsos negativos, principalmente em adultos, caso a flora do cólon consuma o açúcar, o que diminui o valor do teste para exclusão da má absorção da lactose ¹⁹.

Normalmente a glicose não está presente nas fezes, portanto em caso de pesquisa semi-quantitativa positiva de glicose nas fezes é necessário que se faça o diagnóstico indireto de má absorção de carboidratos. O pH fecal menor ou igual a cinco após ingestão de lactose, é indicativo de má absorção de lactose, visto que o pH fecal normal gira em torno de sete. O pH fecal como indicativo de má absorção é mais sensível em crianças, porém também é válido para adultos ¹⁹.

Outro teste que pode ser utilizado baseia-se na fermentação do açúcar não absorvido pela ação de bactérias, denominado de hidrogênio expirado, resultando no aparecimento de ácidos orgânicos e gases através da respiração, como hidrogênio, portanto a elevação do hidrogênio no ar expirado é indicativo de má absorção da lactose que entra na corrente sanguínea e é expirada pelos pulmões ^{16,19}. Na véspera do exame o paciente só pode ingerir dieta não fermentativa, com restrição de lactose, é importante não fumar e nem praticar exercícios físicos, pois aumentam os níveis de hidrogênio expirado, evitar o uso de antibióticos por pelo menos um mês para que não interfira na flora bacteriana, o paciente deve estar em jejum de 10 á 12 horas, podendo ingerir apenas água ¹⁶. O pico de concentração de hidrogênio no ar expirado em adultos ocorre 120 minutos após ingestão, valores elevados após este período são correspondentes ao diagnóstico de má absorção da lactose ¹⁹.

Teste da lactose marcada por ¹³C, isótopo não radioativo do carbono, foi aplicado devido aos resultados falsos negativos de outros testes, onde o paciente ingere 25 gramas de lactose marcada, dose mais solução fisiológica, uma hora após é realizada a coleta de sangue para determinação da glicose-¹³C através de espectrometria de massa. Teste de alto custo utilizado apenas para pesquisas científicas, sensível e específico ¹⁹.

Com o avanço tecnológico e melhor conhecimento sobre a IL, testes genéticos estão sendo utilizados por meio de técnicas de biologia molecular, estes apesar do alto custo apresentam alta especificidade e sensibilidade, principalmente pelas descobertas de polimorfismos relacionados à intolerância á lactose como LCT-13910C>T, sendo incorporados a rotina clínica para diagnóstico de hipolactasia ^{16,19}. Na Europa é utilizado o kit MuraReal Lactase Test através da técnica de PCR em tempo real e kit *GenoType* LCT através da hibridização dos produtos de PCR e PCR multiplex. No Brasil, é empregada a técnica de PCR convencional e tratamento do produto do PCR por enzima de restrição, para diagnóstico ocorre

à medição da atividade da lactase em biópsia intestinal através do kit *Quick Lactase Test*, porém ainda pouco utilizado ¹⁶.

6. TRATAMENTO

Para o tratamento inicialmente é recomendada a restrição temporária de leite e produtos lácteos a fim de obter remissão dos sintomas, porém, devido à presença de alimentos com lactose não identificada, esta tarefa pode se tornar difícil, uma vez que a exclusão total da lactose deve ser evitada devido ao impacto nutricional prejudicial que pode causar ao paciente, portanto, após exclusão inicial de lactose é recomendado que se reintroduza gradualmente a dieta conforme limiar sintomático do indivíduo ¹⁶. O objetivo é a melhora dos sintomas mantendo a ingestão adequada de cálcio, se a quantidade tolerada for insuficiente para a necessidade de cálcio, sugere-se suplementação com lactase ou leites com baixo teor de lactose ²⁴.

Como medida farmacológica, pode ser aplicada a terapia de reposição enzimática com lactase exógena, obtida através de fungos e leveduras, a fim de reduzir os sintomas e índice de hidrogênio expirado em indivíduos com intolerância à lactose, porém estes produtos não possibilitam a hidrólise completa da lactose. As lactases podem ser encontradas na forma líquida, tabletes e cápsulas ¹⁶.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para a elaboração deste trabalho, foram selecionados 15 artigos e 7 livros, além de outras fontes obtidas através de sites científicos, nos idiomas português e inglês, que descrevem aspectos referentes ao metabolismo enzimático na intolerância à lactose, bem como sintomatologia, diagnóstico e tratamentos.

De acordo com os trabalhos pesquisados a intolerância à lactose não é uma alergia e sim um distúrbio metabólico, causado pela diminuição ou inibição da enzima lactase, fazendo que o indivíduo manifeste diversos sintomas abdominais além de manifestações sistêmicas. Essa manifestação se dá principalmente por alterações da expressão gênica do gene codificar da lactase.

Foram mapeados polimorfismos de persistência e não persistência à lactose presente no gene MCM6 relacionado à regulação da replicação do DNA, o que levanta hipóteses sobre a seleção natural e a relação entre hábitos alimentares passados com as reações adversas vividas atualmente pelas populações.

Com base nos trabalhos estudados nesta revisão, existem métodos de diagnóstico invasivos e não invasivos eficazes para a detecção da intolerância á lactose, porém, é necessário maior conhecimento sobre o tema e investimento em estudo para aprimoramento das medidas de tratamento a fim de evitar restrições alimentares e impactos nutricionais.

Conforme recomendação do ministério da saúde e como medida de saúde pública o aleitamento materno deve ser exclusivo durante os seis primeiros meses de vida havendo a introdução de alimentos complementares após este período, devido aos agentes protetores presentes no leite materno de maior durabilidade que os agentes do leite bovino, o cuidado na introdução precoce de alimentos industrializados na dieta infantil não está relacionado apenas à intolerância á lactose, mas também a outras moléstias como alergias alimentares.

Assim, através desta revisão bibliográfica foi possível concluir que após o desmame a atividade da lactase fisiologicamente diminui na maioria das populações, porém, indivíduos com alterações genéticas ou portadores de doenças que afetam a mucosa intestinal podem desenvolver a Intolerância á Lactose, reação adversa de grande importância devido a sua prevalência mundial e a necessidade da ingestão de laticínios.

Maiores investigações sobre os polimorfismos de persistência e não persistência á lactose bem como a relação do gene MCM6 com a expressão da enzima lactase devem ser realizados afim de maiores conhecimentos sobre a fisiopatologia da IL. Além do consenso entre os médicos sobre melhor definição de diagnóstico e tratamento, através da criação e divulgação de protocolos específicos, visto que por muitas vezes como tratamento é realizada a restrição total de laticínios o que gera grande impacto nutricional ao paciente devido aos nutrientes presentes no leite.

REFERÊNCIAS

1. Coultrate TP. Alimentos: A química de seus componentes. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. 368 p.
2. Gonçalves ECBDA. Análise de alimentos: Uma visão química da nutrição. 3 ed. São Paulo: Livraria Varela; 2006. 324 p.
3. Beneo Orafti. As Proteínas Lácteas [Internet]. São Paulo; [acesso em 2016 mar 26]. Disponível em: <http://docentes.esalq.usp.br/luagallo/proteinas2.pdf>.
4. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11 ed. Rio de Janeiro. Elsevier Editora Ltda: 2006. 1115 p.

- 5.** Silva GL, Toloni MHA, Menezes RCE, Oliveira MAA, Taddei JAAC. Introdução De Refrigerantes E Sucos Industrializados Na Dieta De Lactentes Que Frequentam Creches Públicas. *Revista Paulista de Pediatria*. 2015; 33 (n. 1): 34-41.
- 6.** Ministério da saúde. Ministério da Agricultura quer fomentar o consumo de leite [Internet]. São Paulo; 2015. [acesso em 2016 mar 26]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/economia-e-emprego/2015/03/ministerio-da-agricultura-quer-fomentar-o-consumo-de-leite>
- 7.** Tombini H, Dallacosta MC, Bleil RAT, Roman JA. Consumo de leite de vaca e derivados entre agricultores da região oeste do Paraná [monografia]. Cáscavel: Faculdade de Assis Gurgacz; 2012.
- 8.** Speridião PDGL, Morais MBD. Intolerância à lactose e alergia alimentar. In: Cuppari L. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM UNIFESP: Nutrição*, 3 ed. Manole Ltda; 2014. 471-77.
- 9.** Pereira MCS, Brumano LP, Kamiyama CM, Pereira JPF, Rodarte MP, Pinto MAO. Lácteos com baixo teor de lactose: Uma Necessidade Para Portadores De Má Digestão Da Lactose Em Um Nicho De Mercado. *Rev Inst Latic "Cândido Tostes"*. 2012; (n 389): 57-65.
- 10.** Trevisan AP. Influência de diferentes concentrações de enzimas lactase e temperaturas sobre a hidrólise da lactose em leite pasteurizado. [dissertação]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2008.
- 11.** Ferreira CP. *Bioquímica Básica* 2008. 8 ed. MNP Ltda: 2008. 469 p.
- 12.** Gava AJ, Silva CAB, Frias JRG. *Tecnologia de alimentos: Princípios e aplicações*. Brasil Franchising Participações S.A: 2008. 511 p.
- 13.** Spolidoro JVN, Epifanio M. Intolerância à lactose e alergia às proteínas do leite de vaca: patologias completamente diferentes – por que restringir as duas?. *Pediatria Moderna*. 2012; 48 (n. 12): 483-486.
- 14.** Gasparin FSR, Carvalho JMT, Araujo SC. Alergia A Proteína Do Leite De Vaca Versus A Intolerância Á Lactose: As diferenças e semelhanças. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2010; 3 (n. 1): 107-114.
- 15.** Hartwig FP. Intolerância à lactose: prevalência, determinantes e associação com consumo de laticínios e osteoporose. [dissertação]. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 2014.

- 16.** Mattar R, Mazo DFC. Intolerância Á Lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. Revista da Associação Médica Brasileira. 2010; 56 (n. 2): 230-236.
- 17.** Shils ME, Caballero B, Cousins RJ, Shike M, Ross AC. Nutrição Moderna: Na saúde e Na doença, 10 ed. São Paulo: Manole; 2009. 2222 p.
- 18.** Friedrich DC. A diversidade do gene LCT e a persistência da intolerância á lactose na população brasileira. [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.
- 19.** Arroyo MAS. Perspectivas para triagem genética da intolerância á lactose: Rastreamento do polimorfismo – 13910 C/T, no gene MCM6, em neonatos. [tese]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2010.
- 20.** Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe GP. Lactose Intolerance Symptoms Assessed by Meta-Analysis: A Grain of Truth That Leads to Exaggeration. American Society for Nutrition. 2006; 1107-113.
- 21.** Montes RG, Perman JA. Lactose Intolerance: Pinpointing the source of nonspecific gastrointestinal symptoms. Postgraduate Medicine. 1991; 89 (n. 8) 175-184.
- 22.** Srinivasan R, Minocha A. When to suspect lactose intolerance. Postgraduate Medicine. 1998; 104 (n. 3) 109-123.
- 23.** Mattar R, Mazo DFC, Carrilho FJ. Lactose Intolerance: diagnosis, genetic and clinical factors. Clinial and Experimental Gastroenterology. 2012; 5: 113-121.
- 24.** Swagerty JR D, Walling A, Klein RM. Lactose Intolerance. American Family Physician. 2002; 65 (n. 9) 1845-1850.

Recebido em: 12/12/2016

Aceito em: 06/03/2017