

# DIAGNÓSTICO E MANEJO DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE

## DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LACTOSE INTOLERANCE

JANSSEN FERREIRA DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, ANDRESSA CHAVES CASSOLI<sup>1</sup>, EDUARDO MELADO DE SOUZA COELHO<sup>1</sup>, RAFAELA FERRO VALENTE<sup>1</sup>, GUSTAVO HENRIQUE DE OLIVEIRA BARBOSA<sup>1</sup>, LETICIA TAFF CARVALHO SILVA<sup>1</sup>, ALESSANDRO CHAVES CORREA<sup>1</sup>, LUIZ FERNANDO CABRAL REZENDE<sup>1</sup>, ANA LAURA FRANCO SANTOS<sup>1</sup>, JULIA ARAUJO LADEIRA<sup>1</sup>, ÍCARO CARVALHO WERNEQUE<sup>1</sup>, ANA LUIZA SILVA DO CARMO<sup>2</sup>, SABRINA MARTINS PÊGO<sup>2</sup>, ALBERTO SANCHES CARVALHO<sup>2</sup>, TIAGO VALERIO RIBEIRO<sup>2</sup>, IANDRA BARBOSA PACHECO<sup>2</sup>, ANNA CLAUDIA SABINO DOS SANTOS<sup>2</sup>, ANA RITA DE OLIVEIRA PASSOS<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico(a) do curso de graduação de Medicina do IMES; 2. Médico(a) Clínico Geral.

\* Rua Alfenas, 400, apto 94, Torre 2, Jardim Mariana, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. CEP: 78040-600. [anaritaoliveirapassos@gmail.com](mailto:anaritaoliveirapassos@gmail.com)

Recebido em 19/09/2019. Aceito para publicação em 06/11/2019

### RESUMO

**Introdução:** A intolerância à lactose é a repercussão clínica da diminuição dos níveis da enzima lactase na mucosa intestinal e causa sintomas como dor abdominal, diarreia, eructação, borborismo, edema intestinal e irritação da mucosa, sendo em alguns casos bem graves. **Objetivo:** Analisar na literatura biográfica sobre diagnóstico e tratamento da intolerância à lactose. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica nacional e internacional, realizada com artigos de revisão, artigos originais e metanálise publicados preferencialmente nos últimos cinco anos, escritos nas línguas inglesa, espanhol e portuguesa. Para a investigação do manejo foi utilizada estudos de ensaios clínicos controlados randomizados com intervalo de confiança estreito. **Conclusão:** O diagnóstico é clínico, na intolerância secundária é essencial a realização do diagnóstico da doença de base. O padrão ouro é o teste de hidrogênio expirado, mas o mais descrito como utilizado é o teste de tolerância à lactose. Há outros exames como o teste de acidez de fezes, exame de urina, biópsia de mucosa intestinal. O exame genético é a melhor forma diagnóstica, mas tem a limitação do preço. Em relação ao manejo, é muito importante, no caso de intolerância secundária a exclusão da lactose na alimentação por um tempo limitado, sendo que após o tratamento a intolerância é reversível. Na intolerância primária, a maioria dos indivíduos tolera uma quantidade de leite e derivados, podendo ocorrer até adaptação colônica. A restrição absoluta de leite pode gerar predisposição à osteopenia e osteoporose, prejuízo nutricional de vitaminas, cálcio e fósforo. Há a opção de ingestão de alimentos com menores concentrações de lactose e também o uso de probióticos (lactase exógena). O uso do iogurte liofilizadas administrado junto com a lactase ácida demonstrou ter resultados potencializados, também é descrito bons resultados com o uso da tilactase. O RP-G28 é um galactooligosacarídeo que tem mostrado ser bastante promissora.

**PALAVRAS-CHAVE:** Lactose, intolerância à lactose, diagnóstico, terapêutica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Lactose intolerance is the clinical repercussion of decreased levels of the enzyme lactase in the intestinal mucosa and causes symptoms such as abdominal pain, diarrhea, eructation, stomach roar, intestinal edema and irritation of the mucosa, and in some cases very serious. **Objective:** To analyze in the biographical literature about diagnosis and treatment of lactose intolerance. **Methods:** National and international bibliographical research, carried out with review articles, original articles and meta-analysis preferably published in the last five years, written in the English, Spanish and Portuguese languages. For the investigation of the management, we used studies of randomized controlled clinical trials with a narrow confidence interval. **Conclusion:** The diagnosis is clinical, in secondary intolerance it is essential to perform the diagnosis of the underlying disease. The gold standard is the expired hydrogen test, but the most commonly described is the lactose tolerance test. There are other exams such as stool acid test, urinalysis, intestinal mucosal biopsy. Genetic testing is the best diagnostic form, but it has the price limitation. Regarding management, it is very important, in the case of intolerance secondary to the exclusion of lactose in food for a limited time, and after treatment intolerance is reversible. In primary intolerance, most individuals tolerate an amount of milk and derivatives, and may even occur colonic adaptation. Absolute milk restriction may lead to predisposition to osteopenia and osteoporosis, nutritional impairment of vitamins, calcium and phosphorus. There is the option of food intake with lower concentrations of lactose and also the use of probiotics (exogenous lactase). The use of lyophilized yogurt administered with acid lactase has been shown to have potent results, good results are also described with the use of thylactose. RP-G28 is a galactooligosaccharide which has shown to be quite promising.

**KEYWORDS:** Lactose, lactose intolerance, diagnosis, therapeutics.

## 1. INTRODUÇÃO

A intolerância à lactose é a repercussão clínica da diminuição dos níveis da enzima lactase ( $\beta$ -D-Galactosidase) na mucosa intestinal. As microvilosidades do intestino delgado, principalmente no jejuno, é onde se localiza a lactase, quando essa enzima não é absorvida, seu efeito osmótico na luz do íleo terminal do intestino e, principalmente, cólon faz com que a água e eletrólitos se elevam, aumentando o peristaltismo, dor abdominal, diarreia, além de outros sintomas<sup>1,2</sup>.

A prevalência de intolerância à lactose entre a população é bem variada, sendo que dois terços da população mundial não apresentam esses dados, entretanto estima-se que 70% das pessoas têm essa intolerância. Na Ásia, América do Sul e África a prevalência está acima de 50%, nos países asiáticos atinge quase 100%<sup>3,4</sup>.

O diagnóstico é clínico, sendo confirmado pelo exame de sangue, através da curva glicêmica, ou urina, ou fezes, ou hidrogênio expirado que é o padrão ouro. Ainda pode ser feito a determinação de atividade na mucosa intestinal, estudo histoquímico da mucosa e teste genético<sup>1,5</sup>.

O tratamento é baseado em uma dieta em que se evita a ingestão de leite e seus derivados com o intuito da diminuição dos sintomas. Mas tendo em vista que o leite tem grande valor nutricional, rico em proteínas, vitaminas e minerais, não se deve realizar a exclusão total da lactose na dieta, mas utilizar de estratégias para sua ingestão<sup>6</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica nacional e internacional, realizada com artigos de revisão, artigos originais e metanálise publicados preferencialmente nos últimos cinco anos, escritos nas línguas inglesa, espanhol e portuguesa, disponíveis na íntegra. Os artigos serão obtidos nas bases de dados: SciELO - Scientific Electronic Library Online (<http://www.scielo.org>), PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Google Acadêmico e MEDLINE - Literatura Internacional em Ciências da Saúde.

Os descritores em ciências da saúde (DeCS) utilizados: “Lactose”; “Intolerância à Lactose”; “Lactose Intolerance”; “Teste de Tolerância à Lactose”; “Lactose Tolerance Test”; “Diagnóstico”; “Diagnosis”; “Terapêutica”; “Therapeutics”.

## 3. DISCUSSÃO

A lactose é um açúcar presente no leite considerada a fonte de energia mais importante no primeiro ano de vida das crianças, já que é essencial ao fornecimento de metade da energia necessária para o seu desenvolvimento. Considerado um alimento com grande quantidade de nutrientes, tendo em sua constituição água, cálcio, carboidratos, vitaminas,

gorduras e outros. A quantidade de cálcio e fósforo presente em um litro de leite é de 1.000 mg, sendo a quantidade recomendada para ingestão em um dia. A lactose é o principal carboidrato encontrado no leite, o leite humano possui de 6% a 8% de lactose e o leite bovino de 4% a 6%<sup>2,4</sup>.

No Brasil, o consumo de leite e produtos lácteos tem aumentado de forma gradativa de acordo com o aumento da renda da população, entretanto, de acordo com a recomendação do Organização Mundial de Saúde e o Ministério da Saúde, o consumo médio deve ser de 210 litros de leite por ano por pessoa e a população brasileira está abaixo da recomendação, sendo fornecido aproximadamente 170 litros de leite por habitante por ano<sup>2</sup>.

A intolerância à lactose é classificada como uma intolerância alimentar. Essa intolerância alimentar acontece quando o organismo reage a um alimento, entretanto essa reação é livre de intervenções imunológicas<sup>2,4,7</sup>.

Há três reações orgânicas relacionadas à lactose que são constantemente confundidas: a alergia, a sensibilidade e a intolerância. A alergia ocorre quando há uma resposta do sistema imune a componentes alimentares, em geral acontece com as proteínas, como as caseínas que compõem 80% de todas as proteínas lácteas e que tem a capacidade de coagular em algumas situações. A sensibilidade ocorre de forma semelhante a reação da alergia, em que há uma resposta anormal do organismo. Já a intolerância é uma reação em que há a digestão ou metabolismo sem que haja uma resposta do sistema imunitário<sup>2,4,5</sup>.

As células da glândula mamária sintetizam a lactose, que é um dissacarídeo, pela reação dos radicais D-glicose e D-galactase. É digerida no intestino pela lactase que se encontra no intestino delgado que hidrolisa a ligação de  $\beta$ -1,4 gerando galactose e glucose, que posteriormente é convertida em glicose e absorvidas pela mucosa intestinal na primeira porção do intestino delgado. A flora bacteriana pode fermentar esse carboidrato gerando ácidos graxos de cadeia curta (propionato, acetato e butirato), gás hidrogênio, gás carbônico e ácido lático, sendo que esses produtos geram eructação, borborismo, edema intestinal e irritação da mucosa. O ácido lático aumenta a pressão osmótica no intestino, fazendo com que mais água venha para esse órgão provocando a diarreia. Em alguns casos são descritos constipação que pode ser explicado quando há a produção do metano como conseqüências desses gases, e assim reduz a motilidade intestinal<sup>1,4,5,6,8</sup>.

A gravidade dos sintomas depende da quantidade de lactose ingerida e da quantidade de lactose suportada pelo organismo<sup>2</sup>. Sendo que nem todas pessoas que tem a deficiência da enzima lactase possui sintomas clínicos, e apenas quando eles estão presentes que essa deficiência pode ser considerada intolerância à lactose<sup>6,8</sup>.

A lactase possui dois sítios de ação, um sítio é responsável pela hidrólise da lactose e outro pela

hidrólise de florizina, para a formação de esfingomielina, que é importante para o metabolismo, principalmente no cérebro<sup>1</sup>.

A intolerância à lactose pode ocorrer de forma adquirida, podendo ser deficiência primária ou secundária, ou pode ser de origem congênita<sup>2</sup>.

A forma adquirida, acredita-se que uma das formas de ocorrer é devido a pessoa consumir leite na infância e depois o organismo ficar muito tempo sem ingerir leite novamente, então o corpo considera que se não está ingerindo leite, não tem necessidade de produzir lactase, como ocorre com os asiáticos, africanos e índios, que não têm a cultura do consumo de leite, sendo assim, mais susceptíveis à intolerância à lactose. Com base nesse raciocínio, há uma hipótese que a persistência da lactose no adulto é considerada uma adaptação da evolução do homem e que ela esteja relacionada a um gene autossômico dominante herdado. O alelo -13910 T do gene MCM6 foi fortemente associado à persistência da lactase, que é o fenótipo mais frequente no norte da Europa e em algumas regiões da Sul da Ásia, África e Oriente Médio, por isso possuem uma prevalência de persistência da lactase de 80 a 90% no Norte da Europa. A persistência da lactase também está ligada ao alelo -22018 do gene MCM6, encontrada na população Finlandesa, norte da China e Europa. Algumas pessoas também, após um período longo sem ingestão de leite podem perder a capacidade de produzir a enzima lactase<sup>2,4,9,10</sup>.

A deficiência primária, também conhecida como hipolactasia adquirida primária, ou ainda como, não persistência à lactose, é a forma mais comum da intolerância. O que ocorre é a perda programada de lactase, considerada como fisiológica, considerando que na população após o desmame a atividade de lactase diminui. Para que haja sintomas é necessário que a atividade da enzima esteja pelo menos 50% reduzida<sup>2,4,6,7,11</sup>.

A deficiência secundária, também chamada de hipolactasia adquirida secundária, é quando a intolerância à lactose ocorre decorrente de outra afecção, como a doença de Chron, doença celíaca, alergia às proteínas do leite de vaca, síndrome do intestino irritável, infecção por *Ascaris lumbricoides*, diarreia e outras. O quadro clínico é resultado da perda das células epiteliais do intestino responsáveis pela produção da enzima lactase, sendo substituídas por células imaturas que são deficientes na produção da enzima<sup>2,4,6,7</sup>.

A deficiência congênita é quando essa intolerância é hereditária, herança autossômica recessiva, causada por mutações que acometem ambos os alelos do gene da lactase, podendo ser do tipo *nonsense*, a mais comum, que geram códons de terminação prematuros, ou mutações do tipo *missense* na região codificante do gene da lactase, ou ainda, a duplicação de exões. Considerada uma condição muito grave, mas rara, descrita em apenas 40 indivíduos. Alguns autores consideram deficiência congênita de lactose e outros de

deficiência congênita de lactase, geralmente é identificada no recém-nascido na primeira ou segunda vez que ingere o leite. A deficiência da lactase, o recém-nascido não possui atividade da enzima lactase, já a deficiência de lactose não há irregularidade na enzima, mas uma falha na absorção gástrica, podendo ser fatal na infância, em torno dos dois a cinco anos de idade, e raramente na fase adulta<sup>2,4,8,9</sup>.

O diagnóstico é clínico, pela sintomatologia e a descrição da relação com a ingestão de lactose, sendo que na intolerância secundária, é essencial a realização do diagnóstico da doença de base<sup>1,8</sup>.

O teste de tolerância à lactose (curva glicêmica) é realizado pela ingestão em jejum de uma dose concentrada de lactose e durante duas horas é feito vários exames de sangue (com 30, 60 e 90 minutos) com o intuito de medir a glicose, a qual reflete a digestão do açúcar do leite. Quando a lactose não é degradada, não haverá aumento no nível de glicose (glicemia menor que 20 mg/%), e assim, o diagnóstico é confirmado. Crianças pequenas não devem realizar esse exame<sup>2,6</sup>.

O teste de hidrogênio expirado é o padrão ouro, consiste em um exame que mede a quantidade de hidrogênio expirado pelo pulmão, sendo que em situações normais é pequena. Entretanto, no intestino delgado quando as bactérias fermentam a lactose que não foi digerida geram gases, incluindo hidrogênio, o qual é absorvido e expirado pelos pulmões. Na realização do exame, o hidrogênio expirado é medido em intervalos regulares após a ingestão de uma solução de lactose, sendo que níveis elevados de hidrogênio significa uma digestão inadequada de lactose<sup>1,2</sup>.

No exame de fezes (teste de acidez das fezes), utilizada a porção líquida das fezes recém emitidas e separada da urina, pode ser realizado a medida de pH<sup>1,8</sup>.

No exame de urina é investigado a presença de galactose, pois a enzima lactase hidrolisa em glicose e galactose, as quais são absorvidas no intestino, sendo que a glicose adentra no intestino e a galactose é metabolizada pelo fígado e transformada em glicose também, no caso da galactose não ser metabolizada no fígado, ela é eliminada pela urina<sup>6,8</sup>.

A biópsia de mucosa intestinal é realizada por endoscopia e mede a atividade enzimática da lactase. Apresenta boa especificidade (100%) e sensibilidade (95%), entretanto é de alto custo e invasiva<sup>10</sup>.

O exame genético é um exame relativamente novo e bem rápido de diagnosticar, de forma que não produz sintomas desagradáveis e assim, considerado a melhor forma de confirmação diagnóstica. É realizado através de uma pequena amostra de sangue ou saliva, na qual o DNA é estudado para a investigação se há mutação relacionada à produção da enzima lactase e o resultado é disponibilizado em média em cinco dias<sup>2</sup>.

Importante ressaltar que a hipolactasia não é sinônimo de intolerância à lactose, sendo que metade da população que possui hipolactasia tolera ao dia um a dois copos de leite (cerca de 300 ml de leite) e

derivados lácteos. E a restrição absoluta de leite pode gerar predisposição à osteopenia e osteoporose, prejuízo nutricional de vitaminas, cálcio e fósforo<sup>1,6,7</sup>.

A intolerância primária, como não há ausência, mas redução da enzima, a maioria dos indivíduos tolera uma quantidade de leite e derivados, sendo que algumas pessoas até desenvolvem mecanismo de tolerância através da adaptação colônica, pode ser testada através da tentativa de reintrodução gradativa, sendo balanceado com os sintomas de cada indivíduo. Sendo que algumas substâncias como os queijos em geral possuem baixo conteúdo de lactose (Tabela 2) e os iogurtes são mais tolerados podendo ser explicado por possuírem microrganismos com ação  $\beta$ -galactosidase. E as maiores concentrações de lactose podem ser encontradas em alimentos como sorvete e leite. A hipolactasia primária é considerada uma condição irreversível<sup>1,6,7,9</sup>.

No caso de intolerância secundária, a lactose deve ser excluída da alimentação por quatro semanas, ou até que a mucosa seja recuperada, associado ao tratamento da doença de base. A doença celíaca com lesão intestinal grave pode ser que precise de uma restrição mais prolongada. A intolerância secundária é reversível, já que com o tratamento da doença de base a lesão da mucosa intestinal é recuperada<sup>1,3,6</sup>.

Na intolerância grave, em que a ingestão de quantidades normais de cálcio não é possível, é recomendado que o cálcio medicamentoso seja introduzido pelo menos a partir do início da puberdade, já que nessa fase há um aumento na velocidade de crescimento<sup>1</sup>.

Alguns medicamentos sob forma de enzimas desdobram a lactose, como a lactase exógena (+ $\beta$ -galactosidase), podendo ser usados como complemento de alimentos que contém lactose ou ingeridos durante as refeições que contenham lactose, entretanto ele não é capaz de quebrar de forma completa a lactose ingerida no dia, sendo que cada paciente apresenta resultados distintos. A lactase sintética é produzida através de leveduras, plantas ou organismos animais. Em relação a legislação brasileira, a lactase sintética deve ser de origem microbiana, sendo proveniente da levedura *Kluyveromyces lactis*<sup>1,6,12</sup>.

Alguns estudos têm mostrado bons resultados para uma melhor qualidade de vida dos pacientes com intolerância à lactose. Entre eles estão dois estudos sobre o RP-G28, que é um galactooligossacarídeo de cadeia curta em que tiveram bons resultados para a digestão e tolerância à lactose, com diminuição dos sintomas como a dor abdominal<sup>13,14</sup>. Outro estudo avaliou a combinação do iogurte liofilizadas e lactase ácida para a digestão da lactase em relação à administração deles de forma isolada, e a combinação demonstrou ter melhores resultados reduzindo significativamente os sintomas<sup>15</sup>. Em relação ao leite cru ser melhor absorvido e menos sintomas de intolerância em comparação ao leite pasteurizado, não demonstrou superioridade<sup>16</sup>. Foi realizado um estudo que evidenciou que a tilactase melhora fortemente os

resultados teste de hidrogênio expirado e os sintomas gastrointestinais após a ingestão de lactose em relação ao placebo<sup>17</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

A intolerância à lactase é uma reação em que há a digestão ou metabolismo sem que haja uma resposta do sistema imunitário. O diagnóstico é clínico, pela sintomatologia e a descrição da relação com a ingestão de lactose, sendo que na intolerância secundária, é essencial a realização do diagnóstico da doença de base. O padrão ouro é o teste de hidrogênio expirado, devido a sua eficácia e sensibilidade, mas o mais descrito como utilizado é o teste de tolerância à lactose, sendo que ambos predispoem o paciente a ingestão de dose concentrada de lactose. Há outros exames como o teste de acidez de fezes, exame de urina, biópsia de mucosa intestinal. O exame genético é a melhor forma diagnóstica, tendo em vista que é rápido e não produz sintomas desagradáveis, mas tem a limitação do preço.

Em relação ao manejo, é muito importante, no caso de intolerância secundária a exclusão da lactose na alimentação por um tempo limitado, em média quatro semanas, enquanto durar o tratamento da doença de base, para que a mucosa possa ser recuperada, sendo que após o tratamento a intolerância é reversível.

No caso da intolerância primária, como não há ausência, mas redução da enzima, a maioria dos indivíduos tolera uma quantidade de leite e derivados, podendo ocorrer até adaptação colônica. Importante salientar que a restrição absoluta de leite pode gerar predisposição à osteopenia e osteoporose, prejuízo nutricional de vitaminas, cálcio e fósforo. Há a opção de ingestão de alimentos com menores concentrações de lactose e também o uso de probióticos (lactase exógena). O uso do iogurte liofilizadas administrado junto com a lactase ácida demonstrou ter resultados potencializados, também é descrito bons resultados com o uso da tilactase. O RP-G28 é um galactooligossacarídeo que tem mostrado ser bastante promissora.

Entretanto são necessários estudos comparativos para que seja avaliado a superioridade entre os tratamentos da intolerância à lactose.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Galvão LC. Recomendações. Atualização de condutas em pediatria: Intolerância à lactose. Departamentos científicos SPSP 2012; 61. [acesso 08 abr 2019] Disponível em: [http://www.spssp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec\\_61\\_Gastro.pdf](http://www.spssp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec_61_Gastro.pdf).
- [2] Ramalho MEO, Ganeco AG. Intolerância a lactose e o processamento dos produtos zero lactose. Revista Interface Tecnológica 2016; 13(1):119-33.
- [3] Souza GSF, Souza VKS, Silva ECA *et al.* Conhecimento Sobre Intolerância à Lactose Entre a População E Os Profissionais da Nutrição Clínica. International Journal of Nutrology 2018; 11(S01):Trab254.

- [4] Zychar BC, Oliveira BA. Fatores Desencadeantes da Intolerância à Lactose: Metabolismo Enzimático, Diagnóstico e Tratamento. *Atas de Ciências da Saúde* 2017; 5(1):35-46.
- [5] Santos MF, Rocha SMO, Carvalho AMR. Avaliação da prevalência de crianças com alergia a proteína do leite de vaca e intolerância à lactose em um laboratório privado de Fortaleza-CE. *Revista Saúde* 2018; 12.
- [6] Branco MDSC, Dias NR, Fernandes LGR *et al.* Classificação da intolerância à lactose: uma visão geral sobre causas e tratamentos. *Revista de Ciências Médicas* 2018; 26(3):117-25.
- [7] Luyt D, Ball H, Makwana N *et al.* BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2014; 44(5):642-72.
- [8] Santos KWP, Zanusso Júnior G. Análise da prevalência de portadores de intolerância à lactose por exames laboratoriais em Maringá-PR. *REVISTA UNINGÁ* 2018; 45(1).
- [9] Oliveira S. Intolerância à lactose e persistência da lactase. [dissertação] Porto: Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de ciências da Saúde; 2018.
- [10] Pereira MCS, Brumano LP, Kamiyama CM *et al.* Lácteos com baixo teor de lactose: uma necessidade para portadores de má digestão da lactose e um nicho de mercado. *Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes* 2012; 67(389):57-65.
- [11] Batista RAB, Assunção DCB, Penaforte FRDO *et al.* Lactose em alimentos industrializados: avaliação da disponibilidade da informação de quantidade. *Ciencia & saude coletiva* 2018; 23(12):4119-28.
- [12] Maczucha JM, Cestonaro T, Medeiros CO. Uso da enzima lactase sintética e consumo de leite e derivados entre intolerantes à lactose. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 2015; 30(1):55-9.
- [13] Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D *et al.* Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2017; 114(3):E367-75.
- [14] Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR *et al.* Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial. *Nutrition journal* 2013; 12(1):160.
- [15] Vrese M, Laue C, Offick B *et al.* A combination of acid lactase from *Aspergillus oryzae* and yogurt bacteria improves lactose digestion in lactose maldigesters synergistically: A randomized, controlled, double-blind cross-over trial. *Clinical nutrition* 2015; 34(3):394-9.
- [16] Mummah S, Oelrich B, Hope J, *et al.* Effect of raw milk on lactose intolerance: a randomized controlled pilot study. *The Annals of Family Medicine* 2014; 12(2):134-41.
- [17] Ojetti V, Gigante G, Ainora ME, *et al.* S1213 the effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose-intolerant patients: a placebo controlled study. *Gastroenterology* 2009; 136(5):A-214.