

Eficácia do uso de suplemento enzimático para intolerância à lactose: revisão sistemática

Effectiveness of the use of enzymatic supplement for lactose intolerance: systematic review

DOI:10.34119/bjhrv4n3-135

Recebimento dos originais: 14/04/2021

Aceitação para publicação: 24/05/2021

Gerônimo de Oliveira Barreto

Acadêmico de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO

Instituição: Centro Universitário Fametro – CEUNI, Instituto Metropolitano de Ensino

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: geronimo_oliveira.95@outlook.com

Lucas Lioca Fonseca

Acadêmico de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO

Instituição: Centro Universitário Fametro – CEUNI, Instituto Metropolitano de Ensino

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: lucas.lioca-4@hotmail.com

Luíza Mota Azevedo

Acadêmica de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO

Instituição: Centro Universitário Fametro – CEUNI, Instituto Metropolitano de Ensino.

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: luiza.lma@hotmail.com

Anne Cristine Gomes de Almeida

Professora Doutora do Centro Universitário FAMETRO

Instituição: Centro Universitário Fametro – CEUNI, Instituto Metropolitano de Ensino.

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: anne.almeida@fametro.edu.br

Marcelo Augusto Mota Brito

Professor Doutor do Centro Universitário FAMETRO

Instituição: Centro Universitário Fametro – CEUNI, Instituto Metropolitano de Ensino.

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: Marcelo.brito@fametro.edu.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: Lactose é a principal fonte de calorias do leite dos mamíferos. É um dissacarídeo composto por moléculas de galactose ligada a glicose. A intolerância à lactose é definida como uma síndrome clínica caracterizada por dor, distensão abdominal e diarreia que ocorre após a ingestão de lactose. **OBJETIVO:** Levantar evidências da eficácia do uso de suplementos enzimáticos a base de lactase para o tratamento de intolerância a lactose. **MÉTODO:** Estudo de revisão sistemática onde foi feita busca por

artigos publicados entre 2010 e 2020. Serão aplicados os critérios PRISMA para redigir o artigo de revisão sistemática. Serão incluídos artigos do Scielo, Cochrane library e Pubmed. Os critérios de exclusão foram: artigos com duplicidade, artigos de revisão e estudos com animais.**RESULTADO E DISCUSSÃO:** Os 11 artigos selecionados levantaram bons resultados a respeito da eficácia da enzima para a intolerância, sendo 9 artigos de estudos randomizados em adultos e crianças e 2 artigos que avaliaram a eficiência da enzima. Estes estudos demonstraram resultados semelhantes, além da comparação de diferentes métodos para avaliar a eficácia dos tratamentos e da purificação da enzima.**CONCLUSÕES:** Os artigos apontam evidências sobre a eficácia do uso da enzima lactase em crianças e adultos, melhorando a sintomatologia da síndrome e os parâmetros laboratoriais avaliados nos estudos.

Palavras-Chave: Intolerância a lactose, Suplemento enzimático, Lactose, Lactase, Eficácia, Produção, Teste de hidrogênio expirado.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lactose is the main source of calories in mammals' milk. It's a disaccharide composed of molecules galactose linked to glucose. Lactose intolerance is defined as a clinical syndrome characterized by pain, bloating and diarrhea that occurs after ingestion of lactose.**OBJECTIVE:** To gather evidence of the effectiveness of the use of enzymatic supplement based on lactase for the treatment of lactose intolerance.

METHOD: Systematic review study where a search was made for articles between 2010 and 2020. PRISMA criteria will be applied to write the systematic review article. Articles from Scielo, Cochrane library and Pubmed will be included. Exclusion criteria were: duplicate articles, review articles and animal studies.**RESULTS AND DISCUSSION:** The 11 selected articles showed good results regarding the enzyme's effectiveness for intolerance, with 9 articles from randomized studies in adults and children and 2 articles that evaluated the efficiency of the enzyme. These studies have shown similar results, in addition to comparing different methods to assess the effectiveness of treatments and enzyme purification.**CONCLUSION:** The articles point to evidence on the effectiveness of the use of the enzyme lactase in children and adults, improving the symptomatology of the syndrome and the laboratory parameters evaluated in the studies.

keywords: Lactose intolerance, Enzymatic supplement, Lactose, Lactase, Efficacy, Production, Expired hydrogen test.

1 INTRODUÇÃO

Lactose é a principal fonte de calorias do leite dos mamíferos. É um dissacarídeo composto por moléculas de monossacarídeos de galactose ligada a glicose com estrutura molecular de $C_{12}H_{22}O_{11}$ (DENG, et al, 2015). Conforme (SHEPHERD, 2010), quando a lactose é ingerida e chega no intestino delgado, é rapidamente decomposta por uma enzima chamada lactase.

A lactase é um tetrâmero formado por quatro cadeias polipeptídicas, cada uma contendo 1023 aminoácidos (JUERS, MATTHEWS, HUBER, 2012). A produção de lactase exógena que pode ser ácida ou neutra é feita a partir de diferentes microrganismos

utilizando lactose em sua forma pura ou lactose no soro do queijo (KANDALAI, et al, 2013). A expressão do gene da lactase é modulada por polimorfismo localizados nos íntrons do gene MCM6 (LEKSMONO- ET AL, 2018). A diminuição da atividade gênica dessa região leva o indivíduo ao grupo de lactase não persistente o que gera o caso de intolerância à lactose (SZILAGYJ; ISHAYEK, 2018).

A intolerância à lactose é definida como uma síndrome clínica caracterizada por dor, distensão abdominal e diarreia que ocorre após a ingestão de lactose (FASSIO; FACIONI; GUAGUINI, 2018). De acordo com os dados sobre intolerância a lactose no Brasil, 57% dos brancos, 100% dos japoneses, 57% dos mulatos, 80% dos negros apresentam intolerância a lactose (HARTWIG, 2014). A hipolactasia ocorre quando há uma diminuição da lactase, com isso, pessoas que têm essa diminuição são intolerantes a lactose (SAMUEL, 2019).

No tratamento de pacientes com intolerância à lactose são utilizadas algumas abordagens: probióticos que atuam com microrganismos viáveis que exercem efeito positivo no intestino; prebióticos que agem na microflora gastrointestinal; reposição enzimática caracterizada pela ingestão de lactase exógena; e o não consumo de lactose que consiste no abandono parcial de produtos lácteos. A abordagem mais utilizada é a remoção parcial dos produtos lácteos. (MATTAR & MAZO, 2010; VRESE & SCHREZENMEIR, 2008; FRANCESCONI et al, 2016).

É necessário conhecer a eficácia da reposição enzimática e seguir uma terapêutica adequada, além disso é importante conhecer sobre alternativas para se tratar a intolerância a lactose e auxiliar a população em cuidados essenciais.

Dessa forma, este estudo se propõe a levantar evidências científicas que dissertem sobre a eficácia do uso de suplemento enzimático para o tratamento de intolerância a lactose.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo observacional, descritivo e retrospectivo realizado através de uma revisão sistemática. Serão analisados artigos entre 2010 a 2020, compreendendo um período de 10 anos, além disso, a pesquisa foi feita entre primeiro de setembro a 10 de novembro de 2020. Serão realizadas buscas pelas palavras chaves “intolerância a lactose”, “suplemento enzimático”, “lactose”, “lactase”, “eficácia” e “produção”, separados pelo operador booleano “and”. Irão ser utilizadas fontes/bases

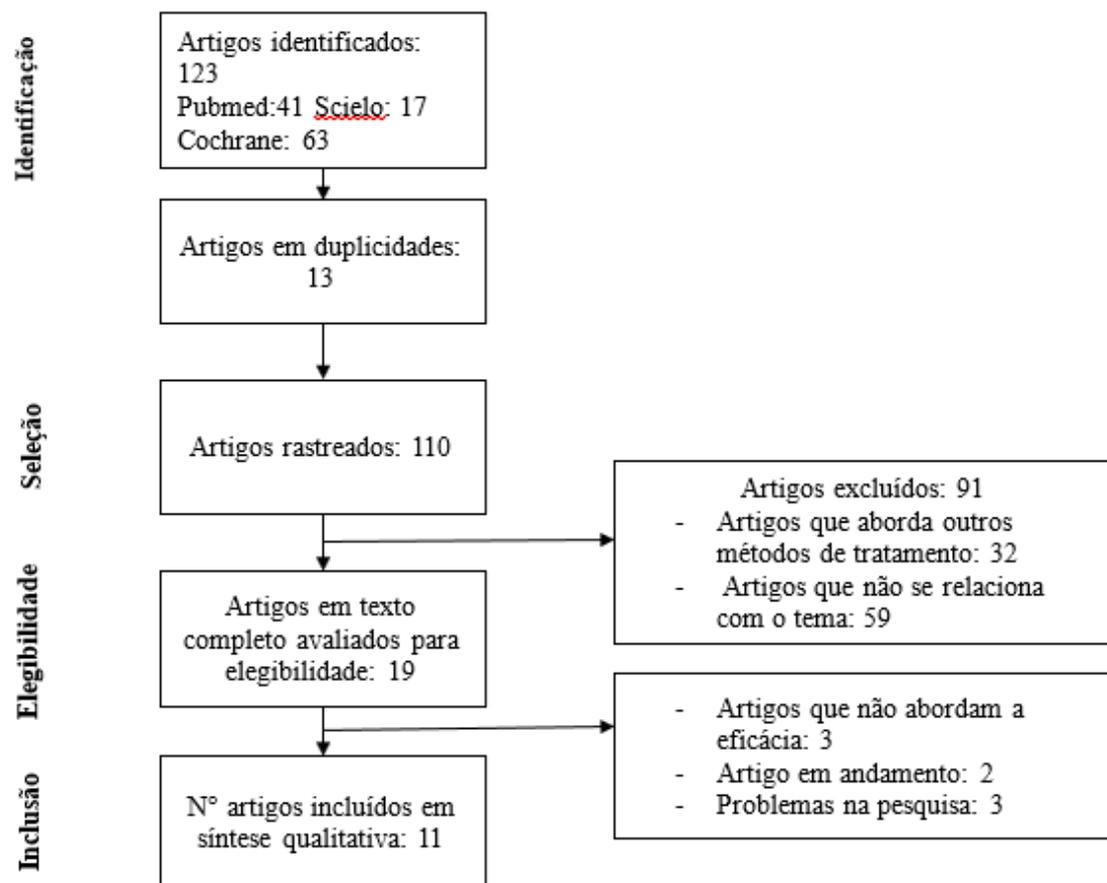
bibliográficas entre as quais: Pubmed, Scientific Eletronic Library (scielo) e Cochrane Library.

Com, critério de exclusão foram excluídos artigos com duplicidade, estudos em animais e artigos de revisão.

3 RESULTADOS

Dos 123 estudos identificados, foram selecionados 11 artigos que estão de acordo com o tema e cumpriram os criterios de inclusão, mostrado no fluxograma de estudos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.



Em um estudo de suplementação oral com *Lactobacillus reuteri* (LR) ou Respiratória), respectivamente. Ambos os grupos tilactase e LR mostraram uma taxa de normalização LBT significativamente maior em relação ao grupo placebo ($p < 0,001$ e $p < 0,01$ respectivamente). Sendo que o tilactase em pacientes intolerantes à lactose, realizado por OJETTI ET. AL, 2010, foram acompanhados um total de 60 pacientes.

Destes, 80%, dos pacientes tratamento com tilactase foi mais eficaz do que o LR na obtenção da normalização LBT ($p < 0,01$). Não foram dos pacientes do grupo Tilactase, 35% do grupo LR e nenhum do grupo placebo foram negativos para o controle LBT (Lactose Breath Test/Teste de Lactose Respiratória), respectivamente. Ambos os grupos tilactase e LR mostraram uma taxa de normalização LBT significativamente maior em relação ao grupo placebo ($p < 0,001$ e $p < 0,01$ respectivamente). Sendo que o encontradas diferenças entre a concentração média máxima de H₂ basal antes do tratamento no grupo Tilactase ($31,8 \pm 8,3$ ppm), no grupo LR ($32,7 \pm 9,0$ ppm) e no grupo placebo ($30,7 \pm 8,7$ ppm). Mas após o tratamento, uma redução foi observada no grupo da tilactase ($14,7 \pm 8$ p.p.m.) e no grupo LR ($23,1 \pm 7,85$ p.p.m.) em relação aos valores basais; nenhuma modificação foi encontrada no grupo placebo ($31,7 \pm 8,3$ p.p.m.) ($p < 0,0001$). Além disso, o tratamento com tilactase foi significativamente mais eficaz do que LR na redução de todos os sintomas gastrointestinais e na média do score clínico (média do score clínico, o grupo da tilactase versus o grupo LR: $p < 0,0001$).

De acordo com o estudo de WIERZBICKA-WOŚ, 2011 as bD-galactosidases ativas a frio tornaram-se recentemente um foco de atenção de pesquisadores e fabricantes de produtos lácteos devido à sua capacidade de: eliminar a lactose do leite refrigerado para pessoas que sofrem de intolerância à lactose, converter lactose em glicose e galactose que aumentam o doçura do leite e diminui sua higroscopicidade, e eliminar a lactose dos poluentes da indústria de laticínios associados a problemas ambientais. Como método do estudo, utilizou-se cepas bacterianas em condições de cultivo, caracterização e identificação da cepa 32d, manipulações gerais de DNA, construção de biblioteca de DNA genômico e b -D-galactosidase, identificação do gene, expressão e purificação de BgaL recombinante de Paracoccus sp. 32d, estimativa de peso molecular, determinação de proteína e caracterização enzimática. Foi feita a Caracterização e identificação da cepa 32d, onde verificou-se que tratava-se de uma Gram-negativa, aeróbia, não móvel e em forma de haste. A temperatura ótima de crescimento foi de 20 ° C e o crescimento foi muito fraco abaixo de 5 ° C e acima de 30 ° C. Este estudo apresentou a purificação e caracterização de uma nova β -D-galactosidase do Paracoccus sp. 32 que mostrou bastante eficiência na hidrólise da lactose do leite sugerindo que Paracoccus sp. 32 β -D-galactosidase exibe potencial para para o desenvolvimento de um novo biocatalizador industrial ativo a frio.

O estudo de GHAHREMANI, BEHZAD, no ano de 2011, verificou o uso de lactase e um placebo para analisar os efeitos desses tratamentos nos sintomas

gastrointestinais. Dentro do grupo que recebeu o tratamento, 44% foram homens com idade entre 37.4 anos com um total de 50 pacientes adultos. Sobre os resultados do estudo, a significância estatística das dores abdominais, flatulências, inchaço e diarreia depois do uso de lactase foram de extremamente significantes com um resultado de ($P < 0,001$) enquanto as dores abdominais, inchaço e diarreia do placebo foi de ($P < 0,001$); os resultados da flatulência com o uso placebo foi de ($P < 0,03$) significativa; e a melhora média de náuseas e vômitos após a ingestão de lactase foi de ($P = 0,63$) o que não mostrou resultados significativos enquanto resultado do uso de placebo foi de ($P = 0,15$) o que também não resultou em resultados significativos para a melhora dos sintomas. Os comprimidos de lactase reduziram significativamente os sintomas clínicos associados ao intolerância à lactose, em comparação com o placebo; mas a melhora dos sintomas foi variável entre os pacientes.

Em uma análise da administração com combinação de lactase ácida e iogurte contendo bactéria produtora de ácido láctico realizada no estudo de VRESE et al 2014 demonstrou que os valores das medições do hidrogênio expirado refletiram uma melhora significativa na digestão da lactose, ou seja, uma redução significativa no nível de pico ($p < 0,009$) da curva de expiração de hidrogênio, por meio da administração de lactase exôgena em comparação com o placebo. Todas as preparações contendo lactase reduziram a expiração de hidrogênio em aprox. 25 e 50% na ordem: (a) cultura de iogurte <(b)3300FCC lactase <(c)9000 FCC lactase < (a)-(b) preparado combinado de terapias. No entanto apenas as diferença

Tabela de resumo da informação dos principais estudos selecionados sobre o artigo EFICÁCIA DO USO DE SUPLEMENTO ENZIMÁTICO PARA INTOLERÂNCIA A LACTOSE, identificados em ferramentas de busca, feita entre 1 de setembro a 30 de novembro de 2020.

Citações	Titulos	Objetivos	Conclusões
(BAIJAL; TANDON, 2021)	Efeito da lactase nos sintomas e nos níveis respiratórios de hidrogênio na intolerância à lactose: um estudo cruzado controlado por placebo.	Estudar o efeito dos comprimidos mastigáveis de lactase nos sintomas clínicos e na excreção do hidrogênio no ar expirado em pacientes com intolerância à lactose.	Enzima lactase suplementada por via oral reduziu significativamente os sintomas clínicos e a excreção do hidrogênio no ar expirado em pacientes com intolerância à lactose.
(FRANCESCONI et al., 2016)	ADMINISTRAÇÃO ORAL DE LACTASE EXÓGENA EM COMPRIMIDOS PARA PACIENTES DIAGNÓSTICOS DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE DEVIDO A HIPOLACTASIA PRIMÁRIA.	Avaliar a eficácia de um produto contendo lactase exógena na forma de comprimido em comparação com um produto de referência.	O produto experimental foi não inferior ao produto de referência, indicando que foi uma terapia de substituição eficaz para a lactase endógena em pacientes com intolerância à lactose.
(AHMED et al., 2018)	Eficácia clínica do suplemento à enzima lactase em cólicas infantis: um estudo randomizado teste controlado.	Determinar a eficácia do suplemento da enzima lactase na cólica infantil.	Foi observada melhora significativa na duração do choro em bebês que receberam a enzima lactase suplemento.
(LEKARSKIE et al., 2019)	Tratamento da deficiência da lactase na obesidade infantil com genótipo c/c 13910 do gene da lactase.	Investigar a eficácia da lactase exógena e diminuição da lactase.	O uso da terapia de lactase exógena ou dieta de lactose causou aproximadamente a mesma diminuição no HOMA-IR.
(WIERZBICKA-WOŚ et al., 2011)	Uma nova β -D-galactosidase fria ativa do <i>Paracoccus</i> sp. 32d - clonagem, purificação e caracterização de genes.	Realizar a caracterização molecular e enzimática do β D-galactosidase recombinante ativa a frio de <i>Paracoccus</i> sp. 32d.	A β -D-galactosidase 32d mostra seu potencial para ser aplicada no desenvolvimento de um novo biocatalisador industrial para hidrólise de lactose eficiente no leite.
(IBBA et al., 2014)	Efeitos da administração de lactase exógena na excreção do hidrogênio no ar expirado e nos sintomas intestinais em pacientes com má absorção e intolerância à lactose	Estabelecer se a suplementação com uma dose oral padrão de Beta-Galactosidase afeta a excreção do hidrogênio no ar expirado em pacientes que apresentam má absorção de lactose.	A resposta à administração oral de Beta-Galactosidase em pacientes com sintomas de má absorção de lactose apresenta uma variabilidade significativa.

com relação a cultura de iogurte liofilizado não foram "significativas" de acordo com o teste estatístico de Wilcoxon. Dos sintomas, apenas a dor abdominal e flatulências foram reduzidas em um grau relevante em 30 e 60% ou 20 e 40%, respectivamente por meio da ingestão de preparações contendo lactase. O preparado combinado não só teve apenas o efeito mais forte, mas também mostrou a menor variação nos valores de expiração de H₂. Sendo assim, tanto a lactase de dose mais alta quanto o preparado combinado reduziram significativamente os sintomas mais intimamente associada à expiração de H₂, ou seja, flatulências e dor abdominal, respectivamente.

No estudo realizado por IBBA et al, no ano de 2014, foram selecionados 96 pacientes de 18 a 65 anos, divididos em grupos A, B e C. Os 3 grupos receberam tilactase, onde foi visto que os valores da excreção de hidrogênio expirado foram menores no grupo A em 21/96 com significância estatística de $P < 0,000$ e no grupo B em 17/96 pacientes com $P < 0,005$, enquanto no grupo C com 58/96 não houve uma diminuição significativa; além disso, a diminuição dos sintomas foram vistas em todos os grupos, sendo que no grupo C foram observadas boas diminuições em dores abdominais, inchaço e diarreia, e no grupo B houve diminuição de náuseas e diarreia; no grupo A houve apenas diminuição no inchaço. Diante disso, a eficácia da administração oral de tilactase foi variável entre os grupos.

O trabalho de FRANCESCONI et al, no ano de 2016, acompanhou 128 pacientes; destes 66 pacientes foram tratados com o produto experimental (Perlatte), enquanto 62 foram tratados com o produto de referência (Lactaid). Nas análises primárias, a concentração de hidrogênio expirado aos 90 minutos no teste realizado no final do tratamento (dia 42) foi menor no grupo experimental que no grupo de referência (17 ± 18 ppm versus 34 ± 47 ppm). A média de diferença dos dois grupos foi de -17ppm (partes por milhão) com um intervalo de confiança de 95%. Na análise secundária, as análises para medidas repetidas não demonstraram diferenças significativas com relação aos dois grupos ($P = 0,058$ e $P = 0,066$ para as populações PP (por protocolo) e ITT (intenção de tratar), respectivamente), mas mostrou um efeito de tempo significativo ($P < 0,0001$ para ambas as populações), concluindo-se que houve um aumento na concentração de hidrogênio no ar exalado em ambos os grupos com o passar do tempo. Esse efeito foi observado entre o tempo e o grupo ($P = 0,011$ e $P = 0,012$, respectivamente), considerando os 180 minutos no período de comparação dos dois tratamentos. A partir dos 60 minutos, a diferença entre as concentrações de hidrogênio em ambos os grupos aumentou, sendo o Perlatte mais

eficaz. Diante disso, o produto experimental foi tão efetivo quanto o produto de referência para o tratamento de intolerância a lactose.

O trabalho VANDEPLAS et al, no ano de 2017, acompanhou um total de 46 pacientes crianças, 23 em cada grupo, onde um grupo recebeu o APT198K (uma combinação de xiloglucano e *Lactobacillus reuteri* SGL01) e o outro um suplemento de lactase. A média com desvio padrão (SD) de episódio de choro diminuíram em ambos os grupos durante o tratamento, com uma redução significativa no primeiro dia ($P=0,033$ em ambos os grupos). Mas a duração média \pm SD foi mais curta no APT198K em comparação com a lactase nos dias 8, 9, 10, 11. Houve uma melhora no inchaço e flatulência no dia 6 no APT198K comparado ao grupo que utilizou a lactase. Na tensão abdominal, em comparação anterior em um período de 24h uma melhora média em \pm SD foi vista em APT198K em comparação com a lactase. Os resultados deste estudo sugerem que na cólica infantil, APT198K pode diminuir a duração de choro de que o uso da lactase que também se mostra bem tolerável. AHMED et al., 2018, realizou um estudo randomizado para investigar a eficácia da enzima lactase na cólica infantil. Todos os sujeitos foram randomizados consecutivamente em grupo intervenção A e grupo placebo B. As preparações de intervenção foram fornecidas em frascos (gotas) contendo 7,5ml de qualquer enzima lactase (Colibid) como agente ativo ou placebo (glicerina e sorbato de potássio). Na análise de resultado, a duração do choro, foi categorizada como o sintoma de “choro melhorou” ou “não melhorou”. No grupo A, 45 bebês apresentaram redução do tempo do choro, enquanto o número correspondente no grupo B era 34 ($p = 0,012$). Na segunda semana de acompanhamento, o grupo A teve 45 bebês com tempo de choro reduzido enquanto o grupo B teve 31 ($p = 0,002$). A aplicação de suplemento de enzima lactase serviu para melhorar a cólica infantil devido à intolerância à lactose, mas o suplemento não teve impacto sobre as cólicas infantis causadas por outras razões além da intolerância à lactose.

FERREIRA-LAZARTE; MORENO; VILLAMIEL, 2018, avaliaram *in vitro* eficácia durante a hidrólise da lactose em soluções de lactose e laticínios comerciais, como leite integral, leite desnatado e dois iogurtes diferentes. Ambos tipos de produtos tiveram comportamento diferente contra a enzima, sendo verificado uma maior hidrólise em iogurtes ($> 91\%$) do que no leite ($> 55\%$), provavelmente devido à menor quantidade de lactose inicial nos iogurtes e / ou o pH mais baixo, já que o a atividade máxima da lactase de *A. oryzae* ocorre em pH valores de 2,5–5,5. A hidrólise da lactose *in vitro* em soluções padrão (0,25-5%) e produtos lácteos comerciais, ou seja, leites (5% de lactose)

e iogurtes (3% lactose), atingi valores de hidrólise entre 44 e 96%. De acordo com esses percentuais, o uso da preparação enzimática garantiria ingestão inferior a 12 g, como recomendado pela EFSA (Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar), para intolerância a lactose.

No estudo de LEKARSKIE et al., no ano de 2019, realizado com 70 crianças obesas e 40 crianças saudáveis de 6 a 18 anos de idade, utilizou um teste de hidrogênio expirado com carga de lactose (a uma taxa de 1 g / kg, mas não mais do que 25 g de lactose na forma de uma solução aquosa a 10%) foi realizado no Analisador de Gases “Gastro + Gastrolyser”. O teste foi considerado positivo quando o nível de concentração de hidrogênio no ar exalado aumentou mais de 20 ppm (0,002%) após 60 minutos em relação ao nível basal e o aparecimento de sintomas clínicos de DL (deficiência da lactase) durante as próximas três horas de observação. Os pacientes do grupo I (n = 20) receberam uma preparação de lactase exógena “Mamalac”, 30 mg (3000 ALU *Aspergillus orizae*) três vezes a dia durante 1 mês, e os pacientes do grupo II (n = 20) tinham dieta com baixo teor de lactose. Os critérios para verificar eficácia do tratamento foram a normalização do índice HOMA-IR (teste para avaliar resistência à insulina) e dos índices HBT (teste de hidrogênio expirado). O fato de que o nível do índice HOMA-IR em crianças com obesidade e que possuem genótipo T / T 13910 (genótipo associado a não persistência da lactase) (foi comparável ao de crianças saudáveis (índice HOMA -IR $p > 0,05$) é de grande interesse. Provavelmente, essa circunstância enfatiza o papel especial da deficiência de lactase no desenvolvimento da resistência à insulina na obesidade infantil. O estudo do efeito da dieta e da terapia farmacológica na resistência à insulina em crianças obesas mostrou que ambos os métodos de tratamento são bastante eficazes. Assim, nas crianças do grupo I, antes da prescrição do medicamento para lactase exógena, após um mês de tratamento tiveram queda significativa de ($p < 0,05$). Nas crianças do grupo II, o índice após a administração da dieta hipoláctica por um mês, teve valor diminuído ($p < 0,05$). O uso de lactase exógena na terapia ou a administração de uma dieta pobre em lactose causa aproximadamente a mesma diminuição no índice HOMA-IR.

Nos estudos de BAIJAL; TANDON, no ano de 2020, 47 pacientes foram selecionados pelo teste de HBT, onde 23 ficaram no grupo A que recebeu lactase e 24 ficaram no grupo B que receberam placebo. Na primeira visita não houve diferença significativas entre os sintomas do grupo A e B. Na segunda visita, o grupo A exibiu uma média de sintomas clínicos melhor que o grupo B que recebeu placebo. Na terceira visita o grupo B recebeu a lactase e o grupo A foi contemplado com o placebo, os sintomas

clínicos e a média do score clínico (dor abdominal, inchaço, flatulência e diarreia) foram menores no grupo B em comparação ao grupo A que recebeu placebo; além disso, o grupo B que recebeu lactase mostraram uma diminuição no hidrogênio expirado em comparação ao grupo A. Sendo assim, a enzima lactase por via oral reduziu significativamente o parâmetro de hidrogênio expirado em pacientes com intolerância a lactose.

4 DISCUSSÃO

Dos nove artigos randomizados, seis foram realizados com pacientes adultos, e três com crianças, sendo estes para avaliar a ação da enzima em comparação com outro método terapêutico ou outra enzima. Além disso, há dois estudos originais que avaliaram o uso da enzima no tratamento de intolerância a lactose, com um total de 11 artigos.

Nos estudos randomizados em adultos, autores como GHAHREMANI; BEHZAD, BAIJAL; TANDON E VRESE et al, apresentaram dados semelhantes, com o uso da enzima em comparação com um placebo e iogurte (no caso do artigo de VRESE et al.) Nestes três estudos, a enzima foi muito efetiva em comparação ao placebo, com exceção no estudo de VRESE et al, que demonstrou uma melhora tanto no uso da lactase quanto no preparado combinado.

OJETTI et al, comparou *Lactobacillus reuteri* com a tilactase, onde mostrou que a tilactase representou uma melhor eficácia em comparação ao probiótico, mostrando bons resultados como nos outros artigos citados.

Nos artigos de FRANCESCONI et al, e IBBA et al, somente a lactase foi utilizada, mas no estudo de FRANCESCONI et, avaliou-se a eficácia de duas lactases onde ambas tiveram bons resultados de eficácia; já IBBA avaliou a eficácia da enzima em 3 grupos, onde houve resultados variados entre os grupos, que pode ser gerado por fatores psicológicos e desordens gastrointestinais que podem variar na eficácia da enzima.

Nos estudos randomizados em crianças, LEKARSKIE et al, AHMED et al, VANDEPLAS et al, estudaram a eficácia da lactase nas crianças, - VANDEPLAS et al, AHMED et al, avaliaram a lactase na cólica infantil, e em ambos os estudos, a lactase foi efetiva nos sintomas de cólica infantil associado com intolerância a lactose, porém no estudo de VANDEPLAS et al, o probiótico APT198K se mostrou mais efetivo que a lactase. No estudo de LEKARSKIE, tanto a dieta hipolática quanto a enzima foram eficazes na diminuição do HOMA-IR.

VANDEPLAS et al, teve como as principais limitações do estudo o desenho aberto e pouca número amostral. Outro problema foi o uso da lactase em comparação,

porque é provável que a enzima não seria efetiva em crianças onde a cólica fosse associada com intolerância a lactose temporária.

No estudo de OJETTI et al, a principal limitação foi a falta de controle no braço de tratamento com probiótico onde houve muita variação em termos de esquema posológico. Isso porque o uso do probiótico deve ser administrado por mais dias para garantir a colonização do intestino e para mostrar resultados mais eficazes.

No estudo de VRESE, os resultados demonstrou dúvidas em relação a repetição da média dos valores dos escores de sintomas que foram registrados nos dias avaliados pelo estudo, isso porque as concentrações de bactérias e composições da microbiota intestinal podem variar de um dia para o outro.

Em relação aos estudos de caráter experimental, FERREIRA-LAZARTE et al, avaliou a eficácia *in vitro* durante a hidrólise da lactose em soluções de lactose e laticínios comerciais; o estudos de WIERZBICKA-WOŚ et al, avaliou métodos utilizando as β -D-galactosidases ativas a frio com o foco de eliminar a lactose do leite refrigerado para pessoas que sofrem de intolerância à lactose, ambos autores tiveram os estudos focados nos produtos de lácteos para a hidrólise da lactose e obtiveram bons resultados, tanto da hidrólise em soluções da lactose por FERREIRA-LAZARTE et al, quanto o de WIERZBICKA-WOŚ et al, que verificou a hidrólise da lactose do leite utilizando *Paracoccus* sp. 32 β -D-galactosidase.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática enfatizou informações sobre a eficácia do uso da lactase para o tratamento de intolerância à lactose, sendo que esta enzima apresentou importância para a diminuição dos sintomas clínicos dos pacientes, melhora em parâmetros laboratoriais avaliados, além de auxiliar na digestão da lactose nos indivíduos com a síndrome.

Através do uso da enzima pelos pacientes, verificou-se bons resultados no metabolismo do dissacarídeo e, melhora tanto nos sintomas quanto na redução do hidrogênio expirado. Apesar de suas limitações, 11 artigos avaliados mostraram um bom potencial da enzima lactase exógena na melhora clínica dos pacientes.

Outros estudos são necessários acerca da eficácia da lactase no tratamento de intolerância à lactose, para confirmação dos dados encontrados nesta revisão e visando maior evidência científica, com resultados mais sólidos e confiáveis para a comunidade.

REFERÊNCIAS

1. DENG, Y. et al. Lactose intolerance in adults: Biological mechanism and dietary management. **Nutrients**, v. 7, n. 9, p. 8020–8035, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586575/> > Acesso em: 22/10/20.
2. FASSIO, F.; FACIONI, M. S.; GUAGNINI, F. Lactose maldigestion, malabsorption, and intolerance: a comprehensive review with a focus on current management and future perspectives. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1–12, 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265758/> > Acesso em: 22/10/20.
3. MICIC, D.; RAO, V. L.; RUBIN, D. T. Clinical Approach to Lactose Intolerance. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 322, n. 16, p. 1600–1601, 2019. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2753373> > Acesso em: 22/10/20.
4. SZILAGYI, A.; ISHAYEK, N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. **Nutrients**, v. 10, n. 12, 2018. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558337/> > Acesso em: 22/10/20.
5. JUERS, D. H.; MATTHEWS, B. W.; HUBER, R. E. LacZ β -galactosidase: Structure and function of an enzyme of historical and molecular biological importance. **Protein Science**, v. 21, n. 12, p. 1792–1807, 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575911/> > Acesso em: 25/10/20.
6. LEKSMONO, C. S. et al. Measuring lactase enzymatic activity in the teaching lab. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2018, n. 138, p. 1–5, 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126642/> > Acesso em: 25/10/20.
7. MATTER, R.; MAZO, D. F. D. C. Lactose intolerance: Changing paradigms due to molecular biology. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 230–236, 2010. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000200025 > Acesso em: 25/10/20.
8. FRANCESCONI, C. F. DE M. et al. Administração oral de lactase exógena em comprimidos em pacientes portadores de intolerância à lactose devido à hipolactasia primária. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 4, p. 228–234, 2016. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-28032016000400228&script=sci_abstract > Acesso em: 28/10/20.
9. MAHALAKSHMI, S. et al. Fermentative production of lactase from *Lactobacillus amylophilus* GV6. **Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 72, n. 9–10, p. 548–552, 2013. Disponível em: < <https://www.researchgate.net/publication/263657243> > Acesso em: 28/10/20.

10. SHEPHERD, S. Lactose intolerance. **Medicine Today**, v. 11, n. 10, p. 70–71, 2010. Disponível em: < <https://www.informedhealth.org/lactose-intolerance.2113.en.html> > Acesso em: 31/10/20.
11. GUINÉ, R. DE P. F.; SILVA, A. C. F. Probiotics, prebiotics and synbiotics. **Functional Foods: Sources, Health Effects and Future Perspectives**, n. May, p. 143–207, 2016. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18461293/> > Acesso em: 03/11/20.
12. HARTWIG, F. P. Intolerância à lactose: prevalência, determinantes e associação com consumo de laticínios e osteoporose. p. 1–116, 2014. Disponível em: <<http://www.epidemiio-ufpel.org.br/uploads/teses/dissert%20fernando.pdf> > Acesso em: 10/11/2020.
13. WIERZBICKA-WOŚ, A. et al. A novel cold-active β -D-galactosidase from the *Paracoccus* sp. 32d - gene cloning, purification and characterization. **Microbial Cell Factories**, v. 10, p. 1–12, 2011. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22166118/> > Acesso em 10/03/2021.
14. FERREIRA-LAZARTE, A.; MORENO, F. J.; VILLAMIEL, M. Application of a commercial digestive supplement formulated with enzymes and probiotics in lactase non-persistence management. **Food and Function**, 2018. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156254/> > Acesso em 10/03/2021.
15. BAIJAL, R.; TANDON, R. K. Effect of lactase on symptoms and hydrogen breath levels in lactose intolerance: A crossover placebo-controlled study. **JGH Open**, 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33490624/> > Acesso em 10/03/2021.
16. IBBA, I. et al. Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance. **BioMed Research International**, 2014. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33490624/> > Acesso em 10/03/2021.
17. AHMED, M. et al. Clinical efficacy of lactase enzyme supplement in infant colic: A randomised controlled trial. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 68, n. 12, p. 1744–1747, 2018. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032016000400228&lang=pt > Acesso em: 10/03/2021.
18. DE VRESE, M. 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. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042846/> > Acesso em 10/03/2021.
19. LEKARSKIE, W. et al. ORIGINAL ARTICLE TREATMENT OF LACTASE DEFICIENCY IN CHILDREN ' S OBESITY WITH GENOTYPE C / C 13910 OF LACTASE GENE LECZENIE NIEDOBORU LAKTOZY U OTYŁYCH DZIECI Z

GENOTYPEM C / C 13910 DLA GENU LAKTAZY. n. 1, p. 17–21, 2019. Disponível em:< <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01667213/full?highlightAbstract=lactas%7Clactase%7Cefficaci%7Cefficacy>> Acesso em 10/03/2021.

20. OJETTI, V. et al. The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: Randomized trial. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 14, n. 3, p. 163–170, 2010. Disponível em:< <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01667213/full?highlightAbstract=lactas%7Clactase%7Cefficaci%7Cefficacy>> Acesso em 10/03/2021.
21. VANDENPLAS, Y. et al. Efficacy and safety of APT198K for the treatment of infantile colic: A pilot study. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 6, n. 2, p. 137–144, 2017. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114795/>> Acesso em 10/04/2021.