

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

SÉRGIO RICARDO ALVES DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA
ADMINISTRAÇÃO DA LACTASE EM
PACIENTES COM INTOLERÂNCIA À LACTOSE
ATRAVÉS DE TESTE RESPIRATÓRIO**

ARACAJU/SE

2017

SÉRGIO RICARDO ALVES DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA
ADMINISTRAÇÃO DA LACTASE EM PACIENTES COM
INTOLERÂNCIA À LACTOSE ATRAVÉS DE TESTE
RESPIRATÓRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Sergipe – UFS, para
encerramento do componente curricular e
conclusão da graduação em Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Msc. Tereza Virgínia Silva Bezerra Nascimento

ARACAJU/SE

2017

SÉRGIO RICARDO ALVES DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA
ADMINISTRAÇÃO DA LACTASE EM PACIENTES COM
INTOLERÂNCIA À LACTOSE ATRAVÉS DE TESTE
RESPIRATÓRIO**

Monografia apresentada ao colegiado do Curso de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do grau de bacharel
em Medicina.

Aprovada em ____/____/____

Profª. Msc. Tereza Virgínia Silva Bezerra Nascimento
(Orientadora)

Sérgio Ricardo Alves dos Santos
(Autor)

BANCA EXAMINADORA

Agradecimentos

Minha gratidão a dr^a Kellyane, dr Emanuel e ao meu amigo Nicolas Magno pela paciência e companheirismo durante todos esses anos especialmente pela parceria durante as infindáveis tardes de sextas-feiras dedicadas a pesquisa.

SUMÁRIO

I – REVISÃO DE LITERATURA	6
INTRODUÇÃO	6
INCIDÊNCIA	9
FISIOPATOLOGIA	10
DIAGNÓSTICO	11
TRATAMENTO	13
II – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	15
III – MANUSCRITO	29
MATERIAIS E MÉTODOS	30
ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
RESULTADOS	33
DISCUSSÃO	41
CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
PÁGINA DE ROSTO	48
IV - ANEXOS	59

I – REVISÃO DE LITERATURA

INTRODUÇÃO

A lactose é um dissacarídeo presente no leite e seus derivados que para ser absorvida pelo organismo ela necessita ser hidrolisada pela lactase, uma enzima presente na borda em escova do intestino delgado. Dessa forma produz glicose e a galactose (LOMER, PARKES, SANDERSON, 2008).

Má digestão da lactose é a redução na capacidade de hidrolisar a lactose, situação ocasionada pela hipolactasia, isto é, diminuição da atividade de enzima lactase na mucosa do intestino delgado. A má absorção de lactose nem sempre gera a Intolerância à Lactose (IL), esta é a manifestação de sintomas abdominais causados por pela alta concentração de lactose no intestino devido má absorção da lactose (SUCHY et al., 2010).

Na maioria das pessoas após a fase de lactente há uma redução da atividade da lactase procedendo em má absorção primária da lactose. A hipolactasia pode ser secundária quando é causada por doenças que danificam a borda em escova da mucosa do intestino delgado (OJETTI et al., 2005; TURSI et al., 2006; WEST e OATES, 2005).

A Intolerância à Lactose é uma condição corriqueira na população mundial, com prevalência acima de 20% na população caucasiana dos USA e Europa, acima de 75% e 90 % em africanos e asiáticos, respectivamente (SCRIMSHAW, MURAY, 1988).

A Hipolactasia Primária do Adulto é uma forma rara da doença, tem caráter autossômico recessivo grave, que persiste por toda vida e requer supressão completa da lactose. Ela pode ser primária, por fatores genéticos, quando está ligada ao decréscimo da expressão da lactase; ou secundária, quando decorre de doenças que lesam a mucosa do intestino delgado como e ou enterites infecciosas, enterite por radiação, doença celíaca, síndrome do colón irritável, supercrescimento bacteriano, drogas e doença inflamatória (PERETS, 2014; USAI-SATTA, 2012).

O diagnóstico clínico da IL é suspeitado quando a ingestão de derivados

láceos ou que contenham lactose desencadeia sintomas gastrointestinais como dor e distensão abdominal, diarreia osmótica, flatulência, borborismo, náuseas, vômitos, edema e, raramente pode ocorrer constipação. Sintomas sistêmicos também têm sido associados, como doenças dermatológicas, reumatológicas e fadiga crônica, essa última associação permanece controversa (MISSELWITZ et al., 2013; MATTAR, MAZO, 2010). Alguns pacientes supervalorizam os sintomas da má absorção sem correlação com a gravidade ou mesmo com existência da doença (CASELLAS et al., 2010).

Diante da elevada prevalência desses sintomas na nossa população é importante se ter métodos de diagnósticos que identifiquem a intolerância à lactose contribuindo para um diagnóstico diferencial e assim permitam a adequada abordagem terapêutica. Dentre os métodos diagnósticos para essa patologia estão o teste de intolerância à lactose pela curva glicêmica, o Teste Respiratório de Hidrogênio Exalado, a Biópsia Duodenal, o *Quick Lactase Test* e testes genéticos. De todos esses dois primeiros são mais utilizados na prática clínica (PERETS et al., 2014; MATTAR, MAZO, 2010; LAW et al., 2010).

O teste de Intolerância à Lactose é realizado após ingestão de 50g de lactose e posterior análise da curva glicêmica durante 2 a 3 horas (GASBARRINI et al., 2010; ROMAGNUOLO et al., 2009). É considerado positivo quando não há elevação da glicemia. Este método não consegue diferenciar a intolerância à lactose primária da secundária ao supercrescimento bacteriano. Além disso, os níveis séricos de glicose podem ser influenciados por outros fatores como tempo de esvaziamento gástrico e interações hormonais, além de poder ser associado a falso positivo em pacientes com diabetes e resistência a insulina (LAW et al., 2010).

O *Quick Lactase Test* é um teste rápido feito com biópsia duodenal, mas necessita que seja realizado o procedimento endoscópico, o que torna inviável como rotina na prática clínica (OJETTI et al., 2012).

O Teste Respiratório de Hidrogênio Espirado é um método não invasivo, considerado padrão ouro, desde que o paciente siga rigorosamente a preparação para o exame (ROMAGNUOLO et al., 2009). Este apresenta

sensibilidade de 80% a 92,3% e a especificidade 100% (GASBARRINI et al., 2010; MATTAR, MAZO, 2010). O exame se baseia na produção de hidrogênio pela fermentação da lactose não absorvida, isto é, o hidrogênio é absorvido pela corrente sanguínea e é eliminado pelos pulmões. O teste é considerado positivo para IL quando ocorre um aumento na concentração de H₂ acima de 20 ppm em relação ao valor basal (LAW et al., 2010). Quando esse aumento ocorre nos primeiros 60 minutos de exame, o teste é considerado como supercrescimento bacteriano de intestino delgado (KHOSHINI et al., 2008). A análise da curva da concentração de H₂ no ar expirado permite graduar a Intolerância à Lactose em leve, moderada e severa, classificação importante para orientar a terapêutica (GASBARRINI et al., 2010; MATTAR, MAZO, 2010).

Não há consenso sobre o tratamento da intolerância à lactose, mas, na maioria das vezes utiliza-se a restrição dietética de leite e seus derivados, que é a abordagem terapêutica mais comum. Entretanto, esta restrição pode levar à deficiência de cálcio, fósforo e vitaminas principalmente D, o que resulta em diminuição da massa mineral óssea, que podem causar complicação, como osteoporose, principalmente nas mulheres. (DI STEFANO et al., 2002; IBBA et al., 2014; MONTALTO et al., 2005; RIENZO et al., 2013).

Outras opções terapêuticas têm sido estudadas como a lactase exógena que é usada de maneira eficaz e sem efeitos colaterais. Isto melhora a qualidade de vida dos pacientes e permite o uso leite e derivados, o que evita deficiências nutricionais. Diversos estudos confirmaram a eficácia da lactase exógena em diminuir a eliminação de hidrogênio e os sintomas gastrointestinais (IBBA et al., 2014; MONTALTO et al., 2005; ARVANITAKIS, 1977). No entanto, a variedade de preparações comerciais dessa enzima pode apresentar resultados diferentes (MISSELWITZ, 2013). Uma revisão sistemática de 2010 mostra que mais estudos são necessários, para definir a conduta terapêutica da intolerância à lactose (ARVANITAKIS et al., 1977).

PREVALÊNCIA

No geral, a prevalência da hipolactasia primária do adulto varia no mundo, sendo em torno de 5% no nordeste da Europa próximo ao Mar do Norte, com a menor de todas encontrada na Dinamarca (4%), na Grã-Bretanha (5%), e na Suécia (1% a 7%). A prevalência da hipolactasia vai aumentando na direção do centro-sul da Europa para chegar próximo aos 100% na Ásia e Oriente Médio (SAHI, 1994).

Na África, com diferentes variantes alélicas, o genótipo da persistência da enzima após fase de lactente foi mais frequente nos povos com tradição de pecuária em relação aos agricultores (TISHKOFF et al., 2007). Embora no Brasil haja intensa miscigenação étnica, as evidências apontadas por DNA mitocondrial (GONÇALVES et al., 2008) são de que os africanos trazidos para o Brasil vieram de regiões onde o alelo LCT-13910T associado à não persistência da enzima lactase é prevalente (SAHI, 1973).

A frequência de má digestão de lactose varia amplamente entre as populações, mas é alta em quase todas, exceto as de origem europeia. Nos norte-americanos, a má digestão de lactose é encontrada em aproximadamente 79% dos nativos americanos, 75% dos negros, 51% dos hispânicos e 21% dos caucasianos. Na África, Ásia e América Latina, as taxas de prevalência variam de 15 a 100%, dependendo da população estudada. (DYKIBRA e JASMINKA, 2009). Estima-se que 25% da população nos Estados Unidos e 75% de indivíduos em todo o mundo possuem algum grau de intolerância de lactose (HERTZLER et al., 1996).

Estudos compilaram dados de Intolerância à Lactose de 270 populações nativas africanas e eurásianas em 39 países, do sul da África ao norte da Groenlândia. Em média, 61% das pessoas estudadas tinham intolerância à lactose, com uma variação de 2% na Dinamarca e 100% em Zâmbia. O estudo mostrou que a IL decresce com o aumento da latitude e aumenta com a elevação da temperatura (BLOOM e SHERMAN, 2005)

FISIOPATOLOGIA

A intolerância à lactose é um termo usado para descrever os sintomas que acompanham má digestão de lactose (ROSADO et al., 1987). Quando a lactose não é hidrolisada aos seus componentes, glicose e galactose, o dissacarídeo continua ao cólon exposto a fermentação por bactérias colônicas. De tal forma é produzido ácidos graxos de cadeia curta, gás carbônico, gás hidrogênio e ácidos que causando sintomas adversos (SWAGERTY et al., 2002). Estes gases são expirados pelo pulmão e assim podem servir como recurso diagnóstico (ROMAGNUOLO et al., 2002).

Os sintomas da IL normalmente são cólicas, distensão abdominal, náusea, borborigmo e flatulência que começam cerca de 30 minutos a 2 horas ou mais após o consumo de derivados lácteos (HERTZLER et al., 1996). Estes são decorrentes da acidificação do conteúdo colônico e o aumento da osmolaridade dentro da luz intestinal que aumentam a secreção de eletrólitos, fluidos e acelera o trânsito intestinal o que ocasiona fezes amolecidas e diarreia (ROBAYO-TORRES et al., 2006).

A deficiência primária da lactase, que se desenvolve ao longo do tempo, é o tipo mais comum de deficiência da lactase (DEVRESE et al., 2001). Até os dois primeiros anos de idade, a atividade da lactase geralmente é alta e adequada para a digestão de produtos lácteos que os lactentes consomem. Embora o leite materno contenha lactose, deficiência primária de lactase é incomum em bebês de qualquer herança étnica (DAVISON, 1984). Após os dois primeiros anos de vida a produção de lactase diminui gradativamente, o que pode contribuir para sintomas imediatos ou posteriores (HHS, 2007).

A deficiência de lactase secundária ocorre subjacente uma condição fisiopatológica que pode ser consequência de lesão do epitélio intestinal como gastrectomia ou infecções o que resultem em diminuição da produção e ou atividade da lactase (MCBEAN e MILLER, 1998). Como exemplo disso pode citar as infecções agudas causada por rotavírus que geralmente cursam com

lesão do intestino delgado. As células epiteliais do processo regenerativo em resposta a lesão viral são muitas vezes ineficientes em produzir lactase, causando má digestão de lactose. Além disso, infecções por parasitas como *Giardia lamblia* afetam diretamente a intestino delgado proximal e pode causar má digestão de lactose (HEYMAN, 2006).

DIAGNÓSTICO

Vários testes estão disponíveis para diagnosticar má digestão de lactose, ou seja, o Teste Respiratório de Hidrogênio Exalado, a Biópsia Duodenal, o *Quick Test*, testes genéticos e de acidez das fezes. (MCBEAN e MILLER, 1998).

A primeira maneira de diagnosticar IL geralmente é a suspensão do consumo de derivados lácteos para monitorar a variação dos sintomas (HERTZLER et al., 1996).

O diagnóstico clínico se torna difícil porque além de muitos pacientes serem capazes de tolerar certa quantidade leite e derivados sem apresentar sintomas (SIMREN e STOTZER, 2006) algumas patologias intestinais – nomeadamente a síndrome do intestino irritável – podem mimetizar a Intolerância à Lactose . É importante salientar que o diagnóstico diferencial deve distinguir IL da alergia a proteína do leite de vaca – APLV, este último uma resposta imune anormal (HEYMAN, 2006).

O teste para diagnóstico de IL mais comumente empregado é a análise por curva glicêmica. Nesta técnica é medida a glicemia em jejum e após ingestão 1,0 a 1,5g de lactose para cada quilograma de peso corporal. É feita uma curva glicêmica 15, 30, 60 e 90 minutos após a dose inicial da qual é esperado a elevação da glicemia de 1,4 mmol/l ou mais além de avaliar os sintomas nas duas horas seguintes (RIDEFELT e HÁKANSSON, 2005). Se o glicemia aumenta menos de 20 mg/dL acima do nível de jejum, o teste é considerado positivo, pois o metabolismo da lactose estava incompleto. Este

teste pode resultar em cerca de 20% de falsos positivos ou falsos negativos (SAVAIANO et al., 1994).

O Quick Lactase Test é um exame que mede a atividade da enzima lactase no tecido intestinal através da biópsia intestinal. Apesar de esse método apresentar sensibilidade e especificidade próximas a 100% é um exame invasivo que depende de endoscopia para biópsia da segunda porção do duodeno (KUOKKANEN et al., 2006).

O teste de acidez fecal é baseado na medição da concentração de ácido láctico no cólon e é usado para determinar deficiência de lactase em lactentes. Quando há deficiência de lactase a lactose entra no cólon, onde é digerido por bactérias em subprodutos, entre os quais o ácido láctico, aumentando a acidez das fezes (HEYMAN, 2006).

Embora o teste de acidez fecal e teste absorção da lactose estejam amplamente disponíveis, teste do hidrogênio expirado é considerado mais confiável e fácil de realização (SWAGERTY et al., 2002).

O exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico de IL é o Teste Respiratório de Hidrogênio Espirado (ROMAGNUOLO et al., 2002). Para realização é necessário que o paciente siga uma rotina de preparo prévio que consiste em dieta não fermentativa com restrição total de lactose, exercícios físicos e fumo. É mandatório evitar o uso de antibióticos por um mês antes do exame e no dia do exame estar em jejum de 12 horas (MATTAR, 2009).

A sensibilidade do teste respiratório do hidrogênio expirado é de 80% a 92,3% e a especificidade 100% com 25g a 50g de lactose a depender do peso corporal, desde que o preparo tenha sido adequado (MATTAR et al., 2008). O princípio do teste é a produção de hidrogênio pela fermentação da lactose não absorvida que produz hidrogênio, este é absorvido pela corrente sanguínea e expirado pelo pulmão (SWAGERTY et al., 2002).

O paciente expira no primeiro momento, isto é, o basal e em seguida ingere 25 a 50g de lactose. Nos minutos seguintes (60', 90', 120', 150' e 180') o paciente deve repetir. O teste é considerado positivo quando ocorre aumento

de hidrogênio expirado em 20 ppm (partes por milhão) em relação ao valor basal durante um período de 2 a 4 horas (ROMAGNUOLO et al., 2002).

Durante o exame o paciente relata os sintomas que geralmente coincidem com aumento do hidrogênio expirado que será lido em cromatógrafo gasoso específico para o hidrogênio. Os sintomas referidos são então medidos por escala que avalia vários níveis de intolerância à lactose (SUAREZ et al., 1997).

Antigamente os testes para avaliar a presença de IL usavam grandes cargas de lactose, o que propiciava equívocos de que qualquer carga de lactose – e, portanto, qualquer quantidade de leite ou outros alimentos lácteos – causariam sintomas adversos (MCBEAN e MILLER, 1998). No entanto estudos posteriores foram realizados com cargas menores e fisiológicas até 20g de lactose ou 1 a 2g/Kg de peso corporal (HERTZLER et al., 1996).

Em situações habituais de consumo de alimentos a quantidade de lactose ingerida é muito menor do que a empregada em provas de diagnóstico e podem não causar quaisquer sintomas adversos, mesmo em pessoas com menor atividade de lactase (SCRIMSHAW e MURAY, 1988). Assim, o diagnóstico de má digestão de lactose não significa automaticamente o indivíduo apresentará sintomas de intolerância à lactose e vice-versa (MCBEAN e MILLER, 1998).

TRATAMENTO

O tratamento está reservado àqueles pacientes com sintomas, inicialmente é recomendado evitar o consumo de leite e derivado a fim de obter alívio dos sintomas. A exclusão total da lactose deve ser evitada, devido ao prejuízo nutricional de cálcio, fósforo e vitaminas, o que está associado há diminuição da densidade mineral óssea e fraturas. (DI STEFANO et al., 2002).

A maioria das pessoas intolerantes à lactose pode ingerir 12g por dia de lactose, o equivalente a um copo de leite, sem apresentar sintomas adversos (VONK et al., 2003). Para prevenir os prejuízos nutricionais decorrentes da restrição dietética total da lactose, após exclusão inicial é recomendado a reintrodução gradual de acordo com o limiar sintomático de cada indivíduo (MONTALTO et al., 2006).

Nos pacientes com IL e que a redução do consumo de leite e derivados foi considerada é importante ponderar se a ingestão diária de cálcio está adequada. O cálcio deve ser suplementado e se necessário também suplementar vitamina D (MONTALTO et al., 2006). Caso as alterações dietéticas não reduzam os sintomas de IL, medidas farmacológicas podem ser adotadas como a reposição enzimática com lactase exógena obtida do *Aspergillus oryzae*. Estes preparações comerciais quando adicionados a alimentos que contenham lactose são capazes de reduzir os sintomas e os valores de hidrogênio exalado (HEYMAN, 2006).

As preparações sintéticas da lactase não são capazes de hidrolisar completamente toda a lactose da dieta, isto ocasiona resultados diferentes em cada paciente. A lactase exógena está disponível nas apresentações líquida, cápsula e tablete, apesar dos trabalhos destacarem a eficácia das formulações líquidas tanto na melhora dos sintomas quanto na redução do hidrogênio exalado, as preparações em cápsulas e tabletes são eficazes, palatáveis, de fácil uso e poucos efeitos colaterais, sendo também uma boa alternativa para reposição enzimática nos pacientes com IL (MONTALTO et al., 2006; SUAREZ et al., 1995; FLOOD e KONDO, 2004).

II – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

ESCOPO E POLÍTICA

A **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica** (ISSN1679-1010), publicação trimestral oficial da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, tem como objetivo divulgar artigos científicos que contribuam para o conhecimento médico e atualização dos profissionais relacionados à saúde.

TIPOS DE MANUSCRITOS

São aceitos manuscritos originais, em português, inglês ou espanhol, podendo ser aceitos manuscritos de autores nacionais publicados no exterior na forma em que ele se encontra, com autorização explícita do periódico onde o artigo foi publicado originalmente. Trabalhos de outra natureza poderão ser aceitos para publicação dependendo da avaliação do Conselho Editorial. Não serão aceitos manuscritos já publicados em outros periódicos.

Editoriais

Os editoriais são elaborados pelo editor ou a seu convite e serão publicados na revista da edição atual (limites máximos: 1.000 palavras, título, 2 figuras ou tabelas e até 10 referências).

Artigos Originais

Artigos originais apresentam experimentos completos com resultados nunca publicados (limites máximos: 3.000 palavras, título, resumo estruturado, 7 figuras ou tabelas e até 30 referências). A avaliação dos manuscritos enviados seguirá as prioridades de informação nova e relevante comprovada em estudo com metodologia adequada.

Não serão aceitos manuscritos com conclusões especulativas, não comprovadas pelos resultados ou baseadas em estudo com metodologia inadequada.

Relatos de Casos

Relatos de casos ou séries de casos serão considerados para publicação se descreverem achados com raridade e originalidade, ou quando o relato apresentar respostas clínicas ou cirúrgicas que auxiliem na elucidação fisiopatológica de alguma doença (limites máximos: 3.000 palavras, título, resumo não estruturado, 4 figuras ou tabelas e até 10 referências).

Artigos de Revisão

Manuscritos de revisão são aceitos apenas por convite do editor ou de demanda espontânea (limites máximos: 4.000 palavras, título, resumo não estruturado, 8 figuras ou tabelas até 40 referências).

Correlação Anatomoclínica

É a apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anatomopatológico. Limite: 4.000 palavras, título, resumo não estruturado, 4 figuras ou tabelas até 10 referências.

Cartas ao Editor

As cartas ao editor serão consideradas para publicação se incluírem comentários pertinentes a manuscritos publicados anteriormente na Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica ou, excepcionalmente, resultados de estudos originais com conteúdo insuficiente para serem enviados como Artigo Original. Elas devem introduzir nova informação ou nova interpretação de informação já existente (limites máximos: 700 palavras, título, 2 figuras ou tabelas no total e 5 referências). Não serão publicadas cartas de congratulações

Resenhas de Livros e Notícias

Corresponde a crítica de livro ou notícia publicada e impressa nos últimos dois anos ou em redes de comunicação *online* (máximo 1.500 palavras).

Pontos de Vista

É a opinião qualificada sobre clínica médica, que contem opiniões de autores a respeito de assuntos polêmicos e de interesse ou novas ideias para a área da saúde. (Limites máximos: 200 palavras, título e não tem obrigatoriedade de conter resumo e descritores)

Informes Técnicos

Deverão ser estruturados de acordo com a natureza técnica da informação, devendo conter citações no texto e suas respectivas referências ao final. O limite de palavras é de 5.000 e até 30 referências.

PROCESSO EDITORIAL

Todos os manuscritos serão inicialmente analisados pelo editor chefe que pode aceitar ou rejeitar a submissão do manuscrito. Os manuscritos aceitos, serão encaminhados para

análise e avaliação de dois a quatro revisores. O editor chefe receberá a análise dos revisores, fará apreciação crítica com base nos pareceres e emitirá o aceite final ou solicitação de correções menores ou ainda poderá fazer a rejeição do manuscrito.

Os comentários serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativas de sua conservação. Somente após aprovações finais dos revisores e editores os trabalhos serão encaminhados para publicação. A secretaria editorial comunicará inadequações no envio do manuscrito. Após a notificação, o autor correspondente terá o prazo de 30 dias para adequação do seu manuscrito.

Os manuscritos ao serem recebidos estarão sujeitos a correções ou modificações de padronização editorial, sem alteração do conteúdo do estudo.

Quando não aceitos, os manuscritos serão devolvidos no formato original, com a justificativa do editor.

O manuscrito final será encaminhado ao autor em PDF para correções tipográficas e devolução no prazo de cinco (5) dias. Se acarretar atraso na devolução da prova gráfica, ao Editor reserva-se o direito de publicar, independente da correção final.

Os manuscritos aceitos para publicação passam a ser chamados de artigos e entram em produção editorial.

Autoria

O crédito de autoria deve ser baseado em indivíduos que tenham contribuído de maneira concreta nas seguintes três fases do manuscrito:

I. Concepção e delineamento do estudo, coleta, análise ou interpretação dos dados.

II. Redação ou revisão crítica do manuscrito com relação ao seu conteúdo intelectual.

III. Aprovação final da versão do manuscrito a ser publicada.

Demais pessoas que não preenchem os requisitos acima devem constar nos agradecimentos que deverá vir no final, antes da lista de referências.

A revista adota os Princípios de Autoria do ICMJE, disponível em: http://www.icmje.org/ethical_1author.html

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica requer que os autores garantam que todos os autores preencham os critérios acima e que nenhuma pessoa que preencha esses critérios seja preterida da autoria. É necessário que o autor correspondente preencha e envie o formulário de Cessão de Direitos Autorais disponível no portal: <http://www.sbcm.org.br/revista/Transferencia2013.pdf> Este formulário deve ser assinado pelo (s) autor(es) e encaminhado por e-mail – revista@sbcm.org.br. Toda correspondência será enviada ao autor responsável, cujo endereço

eletrônico deve ser indicado no manuscrito, ficando o mesmo responsável pela apreciação final do material, estando os demais autores de acordo com sua publicação.

A cessão de direitos autorais vigorarão até que o artigo seja aceito para publicação ou rejeitado. Não é permitido envio simultâneo a outro periódico, nem sua reprodução total ou parcial, ou tradução para publicação em outro idioma, sem autorização dos editores.

PREPARO DOS MANUSCRITOS

O corpo do texto deve ser digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página. As seções devem se apresentar na sequência: Página de Rosto, Abstract e Keywords, Resumo e Descritores, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos (eventuais), Referências, Tabelas (opcionais) e Figuras (opcionais) com legenda.

1. Página de Rosto

Deve conter:

Título: deve ser curto, claro e conciso, quando necessário usar subtítulo.

Título em português, inglês ou espanhol (máximo de 135 caracteres, incluindo espaços)

2. Resumo

Deverá conter no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada. Para artigos originais destacar: Justificativa e Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Para os relatos de casos: resumo não estruturado ou livre. Para artigos de revisão destacar: Justificativa e Objetivos, Conteúdo e Conclusões.

Para todos os manuscritos indicar cinco (5) descritores. Recomenda-se a utilização dos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS disponível em: <http://decs.bvs.br>

3. Abstract

Deverá conter no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada. Para artigos originais destacar: Background and Objectives, Methods, Results and Conclusions. Para os relatos de casos: resumo não estruturado ou livre. Para artigos de revisão destacar: Background and Objectives, Contents e Conclusions. Para todos os manuscritos indicar cinco (5) descritores em inglês, listados pela National Library of Medicine (MeSH - Medical SubjectHeadings). Consultar no site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

4. Autores

I. Nome científico de cada autor;

II. Afiliação institucional à qual deve ser creditado o trabalho (quando houver, indicar departamento, escola, Universidade);

III. Cidade, estado, país

IV. Nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente;

5. Fontes de auxílio à pesquisa

6. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Todos os estudos que envolvam coleta de dados primários ou relatos clínico-cirúrgicos sejam retrospectivos, transversais ou prospectivos, devem indicar, na página de rosto, o número do projeto e nome da Instituição que forneceu o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa. As pesquisas em seres humanos devem seguir a Declaração de Helsinque, consulta no site: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

7. Declaração dos conflitos de interesses de todos os autores

A página de rosto deve conter a declaração de conflitos de interesse de todos os autores (mesmo que esta seja inexistente).

Para maiores informações consulte o site: <http://www.wame.org/conflict-of-interest-in-peer-reviewed-medical-journals>

Os Formulários para Declaração de Conflitos de Interesse estão disponíveis em: http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf

8. Número do registro dos Ensaios Clínicos em uma base de acesso público

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica respeita as políticas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE - International Committee of Medical Journal Editors) para registro de estudos clínicos, reconhecendo a importância dessas iniciativas para a divulgação internacional de informações sobre pesquisas clínicas com acesso aberto. A partir de 2012 terão preferência para publicação manuscritos ou estudos registrados previamente em uma

Plataforma de Registros de Estudos Clínicos que atenda aos requisitos propostos pela OMS e ICMJE. A lista de Plataforma de Registros de Estudos Clínicos se encontra no site: <http://www.who.int/ictrp/en> da International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). No Brasil temos o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), que é uma plataforma de acesso livre para registro de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos, em andamento ou finalizados, por pesquisadores e pode ser acessada no site: <http://ensaiosclinicos.gov.br>.

O número de registro do estudo deve ser publicado ao final do resumo.

9. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Os pacientes têm direito à privacidade que não deve ser infringida sem o consentimento livre e esclarecido. Identificação de informação, incluindo iniciais do nome do paciente,

número de registro no hospital, não deve ser publicada através de descritos no texto, fotos ou qualquer outra modalidade, a menos que seja essencial esta informação para propósitos científicos e o paciente ou seu responsável tem que assinar o TCLE por escrito para que o manuscrito seja publicado.

ESTRUTURA DOS ARTIGOS

Artigos originais

Deve conter as seguintes seções:

a) Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

c) Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto.

d) Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais.

e) Conclusões: devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, incluir recomendações, quando pertinentes.

Artigos de revisão

Não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática profissional. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Artigos de revisão sistemática

Por meio da síntese de resultados de estudos originais, quantitativos ou qualitativos, objetiva responder à pergunta específica e de relevância para a saúde. Descreve com pormenores o processo de busca dos estudos originais, os critérios utilizados para seleção daqueles que foram incluídos na revisão e os procedimentos empregados na síntese dos resultados obtidos pelos estudos revisados (que poderão ou não ter meta-análise).

Relatos de caso

a) Introdução: apresenta de modo sucinto o que se sabe a respeito da doença em questão e quais são as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve, porém atual, revisão da literatura.

b) Relato(s) do(s) caso(s): o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes.

c) Discussão: apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a importância do relato para a comunidade, bem como as perspectivas de aplicação prática.

REFERÊNCIAS

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica adota as normas de Vancouver para referência dos artigos e a apresentação deve estar baseada no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>), conforme os exemplos abaixo.

Os títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine. Consulta no site: List of Journal Indexed in Index Medicus <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals>

Citar para as referências os primeiros seis (6) autores e a seguir et al.

Exemplos de Referências

Citar para as referências os primeiros seis (6) autores e a seguir et al.

Artigos de periódicos

Duggirala S, Lee BK. Optimizing cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2013;38(6):215-37.

Mais de seis (6) autores

Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, Hancock M, Oliveira VC, McLachlan AJ, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157(12):865-77.

Artigo com suplemento

Adedapo KS, Fadiji IO, Orunmuyi AT, Onimode Y, Osifo BO. Radioactive iodine ablation therapy: a viable option in the management of Graves' disease in Nigeria. *Afr J Med Med Sci.* 2012; 41 Suppl:193-6.

Artigo com errata

Gujral H, Tea C, Sheridan M. Evaluation of nurse's attitudes toward adult patients of size. *Surg Obes Relat Dis.* 2011; 7(4):536-40. Erratum in: *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(1):129-30.

Artigos eletrônicos

Harries LW, McCulloch LJ, Holley JE, Rawling TJ, Welters HJ, Kos K. A role for SPARC in the moderation of human insulin secretion. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2012 Jul 21];28;8(6):e68253. Available from: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0068253>

Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: MS; 2012 [citado 2013 Jan 21]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf)

[manual_de_recomendacoes_tb.pdf](#)

Livros

Knobel E, Assunção MS, Fernandes HS. Monitorização hemodinâmica no paciente grave. São Paulo: Atheneu; 2013. 480p.

Lopes AC, Guimarães HP, Lopes RD. Tratado de Medicina de urgência e emergência Pronto socorro e UTI. São Paulo: Atheneu; 2010. 232p.

Livros eletrônicos

Ashley EA, Niebauer J. Cardiology explained [Internet]. London: Remedica; 2004 [cited 2012 Nov 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2204/>

Capítulos de livros

Lopes RA, Martins HS. Gastroenterologia. In: Martins HS, Cavalcanti EF, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT, editores. *Atualizações em Clínica Médica*. 2ª ed. Barueri: Manole; 2007. p. 232-4.

Capítulos de livros eletrônicos

Laximnarayan R, Chow J, Shahid-Salles AS. Interventioncost-effectives: overview of main messages. In: Jamison DT, VIBreman JG, Measham AR, Alleyne J, Claeson M, Evans DB, et al., editors. Disease control priorities in developing countries [Internet]. 2nd ed. Washington (DC): World Bank; 2006 [cited 2013 Jun 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11784/>

CITAÇÃO DAS REFERÊNCIAS NO TEXTO

As citações devem ser feitas em números sequenciais, sobrescritos, iniciando-se sempre em um (1).

Exemplos:

Todas estas definições estão de acordo com o fluxograma publicado no Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) ⁽¹⁾.

A lista de espera para realização de um transplante renal no ano de 2011, no Brasil, foi quase seis vezes maior do que o número de transplantes realizados deste órgão no mesmo ano (2-4).

ABREVIATURAS E SIGLAS

Quando presentes devem ser precedidos do nome correspondente completo ao qual se referem, quando citadas pela primeira vez, e entre parênteses e depois podem ser usadas apenas abreviaturas. Não devem ser usadas abreviaturas e siglas no título e no resumo.

FIGURAS E TABELAS

É obrigatória a citação no texto. Enumerar figuras e tabelas em algarismos arábicos na ordem em que foram citados no texto. Todas as tabelas e figuras devem conter título e legenda, indicando o local onde a mesma deve constar no texto. Usar fotos coloridas ou em branco e preto pertinentes. O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração. Sinais gráficos e siglas utilizadas nas tabelas e gráficos devem ter sua correlação mencionada no rodapé mesmo que definidas previamente no texto e testes estatísticos utilizados, além da fonte bibliográfica, quando extraída de outro trabalho.

Fotografias e ilustrações devem ter resolução mínima de 300 DPI em formato JPEG para o tamanho final da publicação (cerca de 2.500 x 3.300 pixels, para página inteira). A qualidade das imagens é considerada na avaliação do manuscrito.

Figuras e tabelas quando extraídas de outras publicações devem conter na legenda a fonte original do trabalho de onde foi extraída.

Uso de recursos digitais

Texto deve estar em formato.doc (word); gráficos em barras ou linhas deverão ser encaminhadas em Excel (extensão xls.), sendo contendo o nome do arquivo conforme o tipo e a numeração da ilustração (Tabela 1, Figura 1, Tabela 2, por exemplo). Títulos e legendas das ilustrações devidamente numeradas devem estar no arquivo de texto. Cópias ou reproduções de outras publicações serão permitidas apenas mediante o envio de autorização expressa da Editora ou do autor do artigo de origem. A qualidade das figuras, tabelas é de responsabilidade dos autores.

Envio dos manuscritos

Deverão ser enviados por e-mail para revista@sbcm.org.br. No texto do e-mail deve constar a exclusividade para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.

III – MANUSCRITO

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico não controlado e não randomizado realizado no ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe – HU-UFS e na Clínica Endogastro Ltda., sob orientação do grupo do Núcleo de Fisiologia Gastrointestinal – NUFIG do Hospital Israelita Albert Einstein. Este realizado em pacientes diagnosticados com intolerância à lactose, pelo Teste Respiratório de Hidrogênio Espirado. O trabalho foi elaborado, segundo a resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde e a declaração de Helsinki.

Os exames e coleta de dados foram realizados durante dez meses. O Teste Respiratório de Hidrogênio Espirado foi feito em 86 pacientes, com quadro clínico sugestivo de má absorção à lactose, destes, 42 foram confirmados com IL. Apenas 24 pacientes com teste positivo aceitaram avaliar a resposta terapêutica da enzima lactase, obtida do *Aspergillus oryzae*. Todos assinaram termo de consentimento, no qual constam os esclarecimentos sobre o procedimento. Os pacientes que prosseguiram no estudo tinham faixa etária entre 18 e 65 anos e o quadro clínico considerado como sugestivo incluía: dor e distensão abdominal, diarreia, flatulência, náuseas, vômitos e que apresentaram teste respiratório positivo para intolerância à lactose.

Os critérios de exclusão foram: teste basal superior a 10ppm, tabagismo, histórico de alergia a proteína do leite de vaca, cardiopatas, hepatopatas crônicos, pacientes com doença renal crônica, portadores de doença inflamatória intestinal, síndrome do colón irritável, doenças pulmonares, e àqueles submetidos à cirurgia, que altere a motilidade gastrointestinal e em uso de inibidores de bomba protônica, laxativos, procinéticos, antibióticos e opioides.

Os pacientes foram orientados a evitar antibióticos por um mês antes do exame (a presença da microbiota bacteriana é essencial para a produção do hidrogênio), às vésperas do exame seguir dieta não fermentativa elaborada pelo NUFIG, não ingerir lactose, evitar o tabagismo e atividade

física. No dia do exame estar em jejum de 12 horas e antes do procedimento fazer higiene oral com enxaguante bucal com clorexidina. Foi solicitado o preenchimento da ficha clínica elaborada pelo NUFIG, sobre dados demográficos, hábitos e saúde autorreferida.

A concentração basal de H₂ foi determinada solicitando que o paciente expirasse por 15 segundos no aparelho *Daynamed Easy*. Em seguida foi ingerida 25g de lactose dissolvida em 200 mL de água. A cada trinta minutos durante três horas foram colhidas amostras de ar expirado para determinar a concentração de H₂, com um total de sete amostras.

Durante todo o período do procedimento, o paciente não pode dormir, para evitar alterações ventilatórias. O resultado obtido foi expresso em partes por milhão e plotado em uma curva. O diagnóstico de IL foi confirmado quando houve elevação de 20ppm de H₂ em relação à concentração basal. Os pacientes diagnosticados com IL foram subdivididos de acordo com o grau de intolerância: leve (aumento de 20 a 40ppm), moderada (40 a 60ppm) e severa (>60 ppm), na primeira etapa do estudo.

Na segunda etapa do estudo os pacientes com teste respiratório positivo foram submetidos a novo teste acrescentando 10.000 FCC ALU (Unidade de Lactase) oral à carga padrão de lactose (25g). Nos casos em que não houve normalização da curva de H₂ o teste foi repetido acrescentando-se 20.000 FCC ALU de lactase à carga padrão de lactose.

A avaliação da melhora dos sintomas ao uso da enzima foi feita através das respostas ao questionário elaborado baseado na *Visual Analogue Scale* (VAS), cuja intensidade dos sintomas varia de 0 a 10. Os pacientes preencheram o mesmo questionário sobre sinais e sintomas gastrointestinais durante a realização do exame e oito horas após o término do mesmo, este tempo foi considerado a partir do estudo de Iba et al. As curvas de concentração de H₂ foram comparadas com exame anterior e cada paciente foi considerado o controle de si mesmo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram coletados e armazenados em planilha de *Microsoft Excel*, a análise estatística foi realizada através do programa *R 3.2.3* (Core Team, 2015). Como as variáveis numéricas tiveram distribuição assimétrica, avaliadas pelo teste de *Shapiro Wilki*, foram expressas em mediana como medida de tendência central e como amplitude Interquartílica como medida de dispersão. Os grupos foram comparados utilizando o teste de *Wilcoxon*. A análise ao longo dos tempos 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos foi realizada com o teste de *Friedman*. O valor de *p* foi considerado significativo quando inferior a 0,05.

RESULTADOS

Quadro 1

CARACTERÍSTICA AMOSTRA (24)	
Sexo Feminino	54,16%
Idade (média±DP)	48,5 ± 14 anos
IMC (média±DP)	24,6 ± 5
Branco	9 (37,5%)
Negro	2 (8,33%)
Pardo	13 (54,16%)

As características clínicas dos pacientes estão resumidas na quadro acima sendo 54,16% do sexo feminino, IMC (media do desvio padrão) = 24,6, caucasianos 37,5%, negro 4,76% e pardo 54,16%.

Quadro 2

GRAU DE SEVERIDADE DE IL	
Leve	16,67%
Moderado	29,20%
Severa	50%

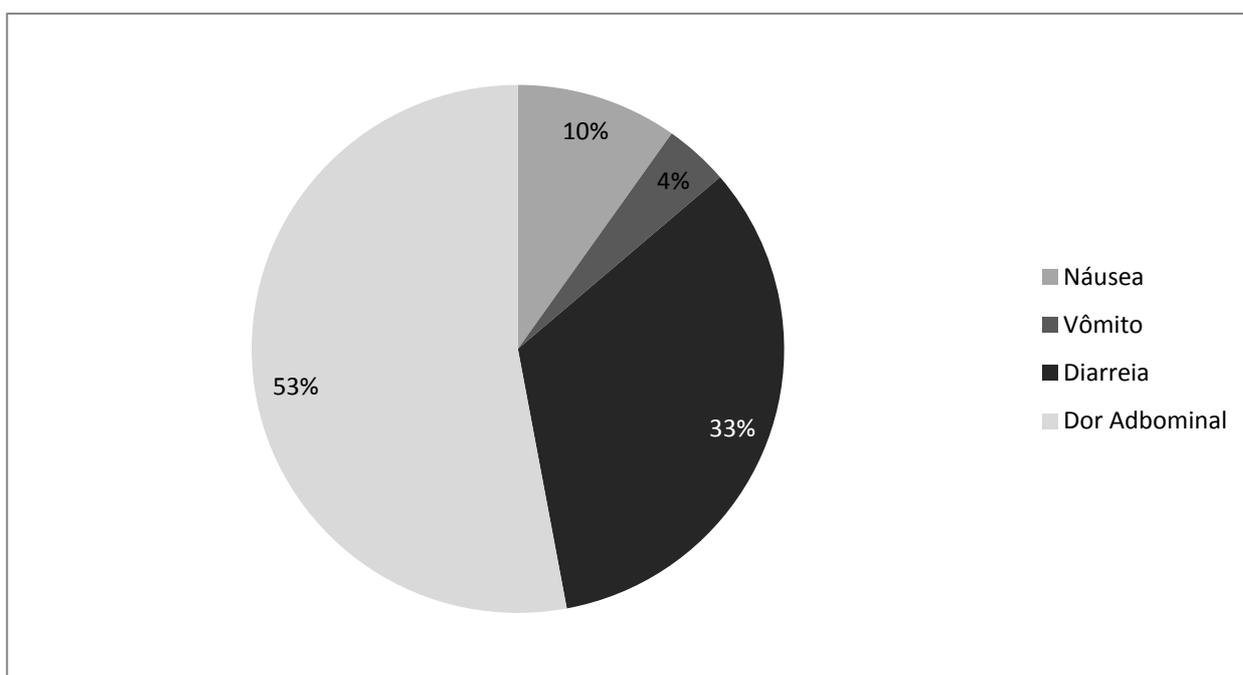
Em relação ao grau de severidade de intolerância à lactose, este está mostrado na tabela acima que 16,67% apresentou grau leve, 29,22% apresenta grau moderado e no grau severo apresentam-se 50%.

Quadro 3:

RESPOSTA DO H ₂ EXALADO PRECOCE		
Nº de Amostra	30 minutos	60 minutos
01	60	33
02	30	46
03	61	73
04	27	42
05	52	67
06	34	48
07	61	80

Distribuição dos Sintomas dos pacientes

Figura 1:



A figura acima mostra a distribuição dos sintomas dos pacientes.

Tabela 01: Concentração de H2 na linha de base

Tempo	Concentração de H2 na linha de base			Valor p*
	Todos	Resposta no momento 0		
		Sim	Não	
0 min	3.0 (1.25)	2.0 (1.75)	3.0 (3.00)	0.196
30 min	3.0 (5.00)	3.0 (1.00)	5.0 (4.75)	0.144
60 min	7.5 (28.00)	5.0 (9.25)	14.5 (43.00)	0.332
90 min	37.5 (57.75)	12.5 (23.75)	60.0 (52.75)	0.074
120 min	48.5 (43.00)	36.0 (42.00)	53.0 (40.00)	0.278
150 min	46.5 (46.00)	34.5 (40.50)	53.5 (38.00)	0.253
180 min	47.0 (22.50)	41.00 (36.00)	49.0 (19.50)	1.000
Valor p#	< 0.001	< 0.001	< 0.001	

* Teste Mann Whitney/Wilcoxon.

Teste de Friedman. Significativos para $p < 0.005$

Na tabela 01 percebe-se que os dois grupos que apresentaram resposta positiva após o uso da enzima não apresentaram diferenças significativas na concentração de H2 no momento anterior ao uso da enzima (linha de base) em todos os tempos de 0 a 180 min. Já o teste de Friedman mostrou que houve diferenças significativas na concentração de H2, no momento anterior ao uso da enzima (linha de base) ao longo dos tempos de 0 a 180 min tanto nos dois grupos que apresentaram resposta após o uso da enzima, como nos dois grupos somados. Isso pode ser observado nas medianas apresentadas nos gráficos (figura 1, 2 e 3).

Tabela 02: Concentração H2 após administração da Lactase

Tempo	Concentração H2			
	Resposta no momento 1		Valor p	Resposta no momento 2 ^{&}
	Sim	Não		
0 min	4.0 (4.00)	5.0 (4.00)	0.594	3.5 (5.75)
30 min	2.5 (4.75)	3.0 (1.00)	0.593	4.0 (6.00)
60 min	3.0 (3.50)	7.0 (23.75)	0.013	6.5 (10.75)
90 min	3.0 (3.50)	25.5 (34.00)	0.001	9.5 (28.00)
120 min	4.5 (7.25)	39.5 (15.50)	< 0.001	11.5 (30.00)
150 min	3.0 (2.00)	50.5 (50.50)	< 0.001	11.5 (29.00)
180 min	4.0 (6.00)	42.5 (28.00)	< 0.001	21.0 (23.75)
Valor p	0.441	< 0.001		0.003

* Teste Mann Whitney/Wilcoxon.

Teste de Friedman. Significativos para $p < 0.005$

& Pacientes que não responderam no momento 1

Na tabela 02 podem ser observadas diferenças significativas entre os dois grupos a partir do tempo 60 min ($p = 0.013$) repetindo com intensidade cada vez maior, até o tempo 180 min ($p < 0.001$), sugere-se que pode ter ocorrido uma resposta da terapêutica. Por sua vez no grupo que apresentou resposta após a administração da lactase, não houve diferenças significativas na concentração de H2 ao longo do tempo de 0 a 180 min. Porém isso ocorreu no grupo que não apresentou resposta tanto após a primeira, quanto após a segunda administração da enzima. E isto pode ser observado nas medianas apresentadas, nos gráficos (figura 4, 5 e 6).

GRÁFICOS

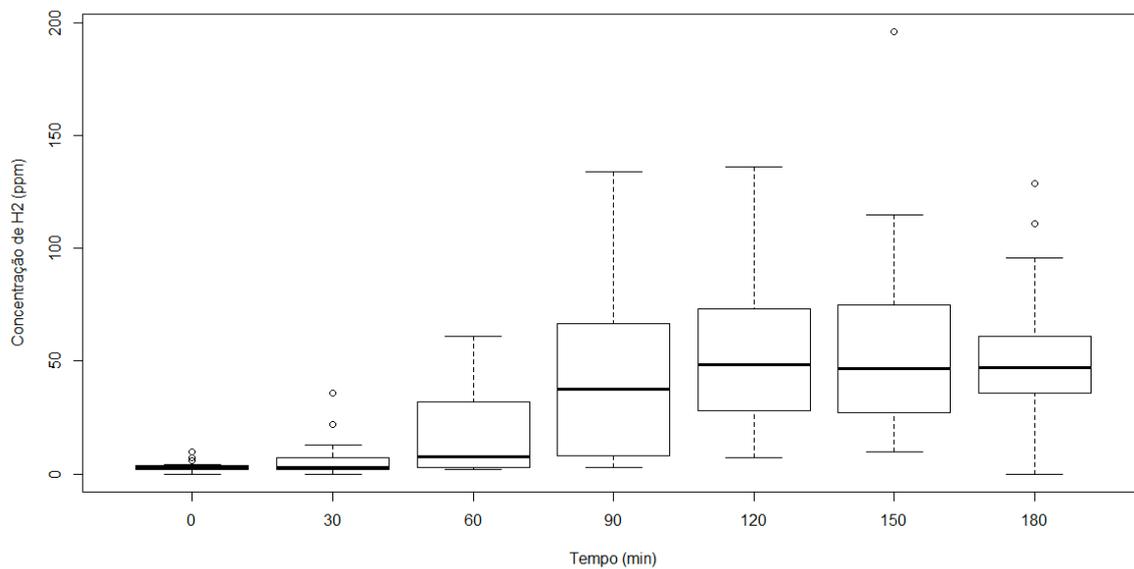


Figura 2: Concentração de H₂ na linha de base de todos os pacientes

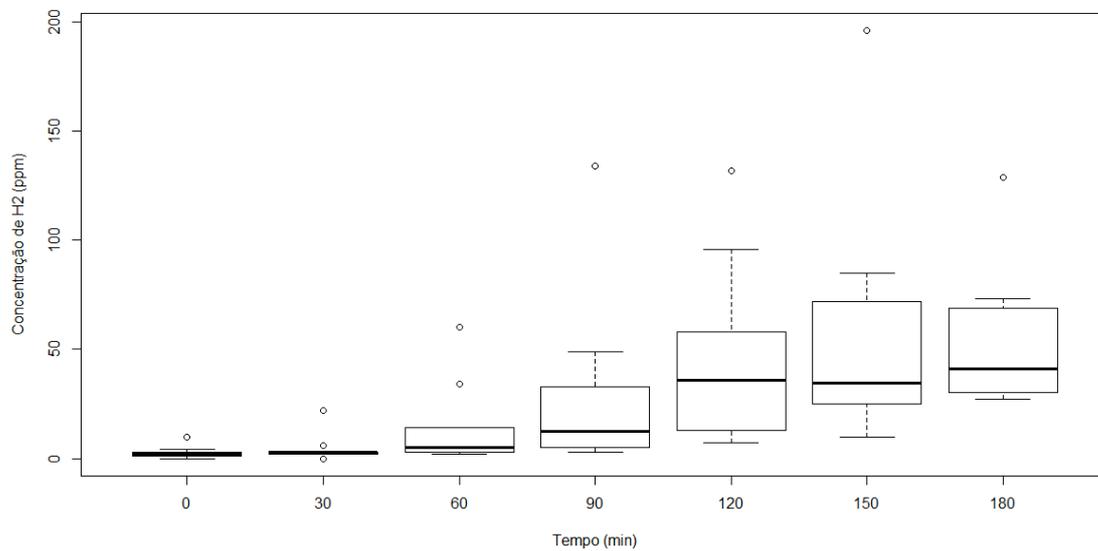


Figura 3: Concentração de H₂ na linha de base dos pacientes que posteriormente responderam à enzima

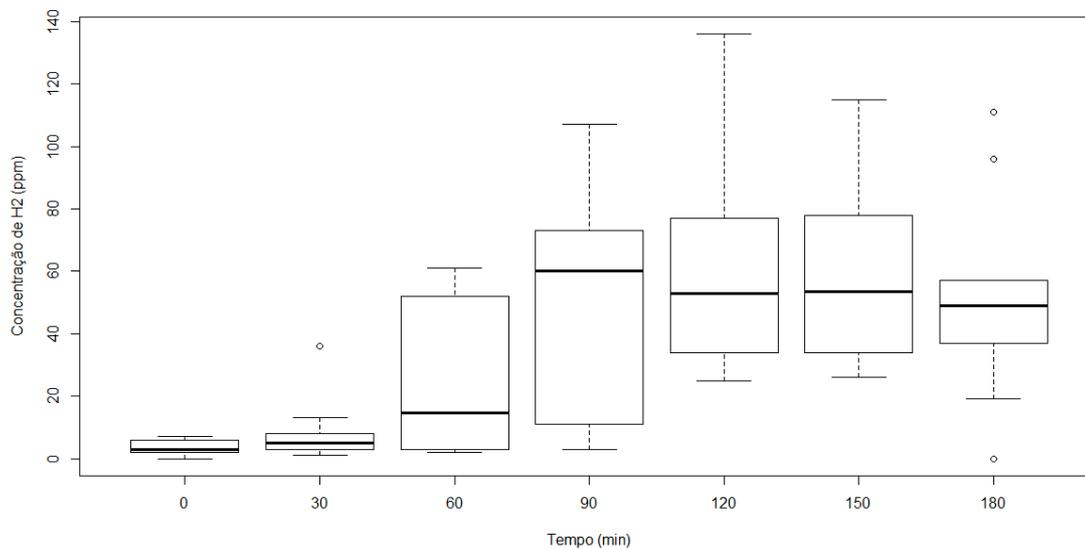


Figura 4: Concentração de H₂ na linha de base dos pacientes que posteriormente não responderam à enzima

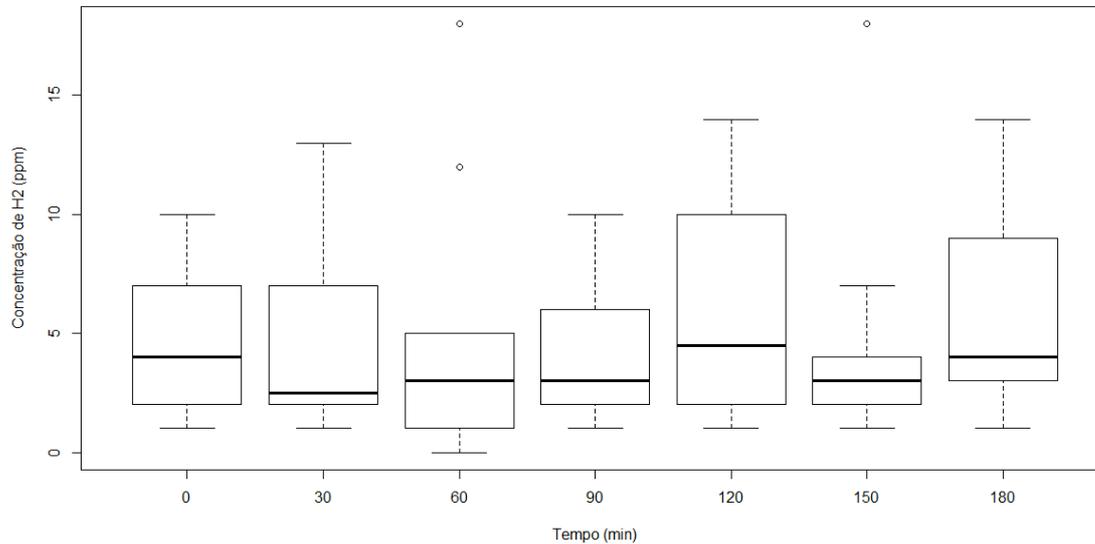


Figura 5: Concentração de H₂ no momento 1 dos pacientes que responderam à enzima

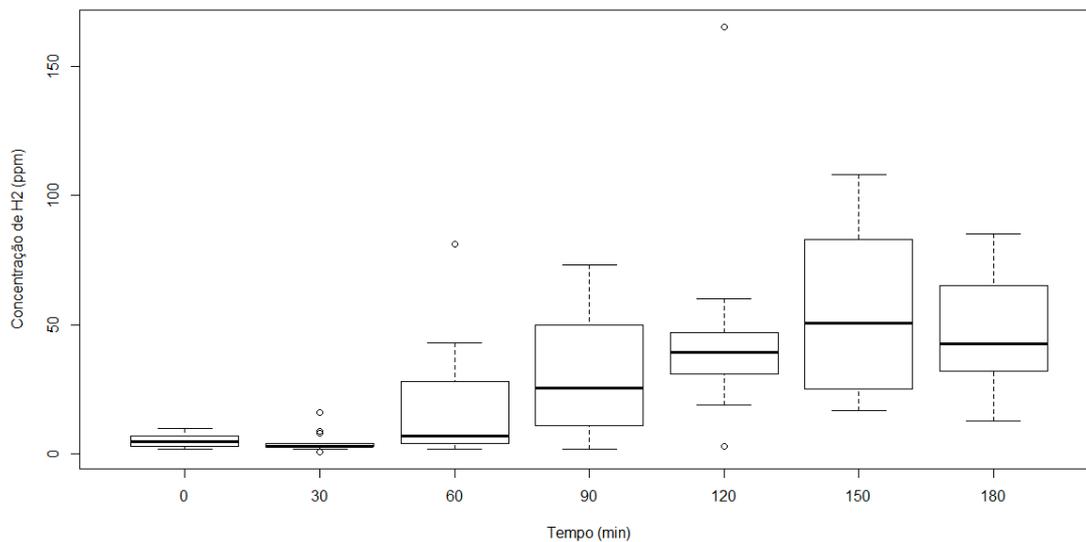


Figura 6: Concentração de H₂ no momento 1 dos pacientes que não responderam à enzima

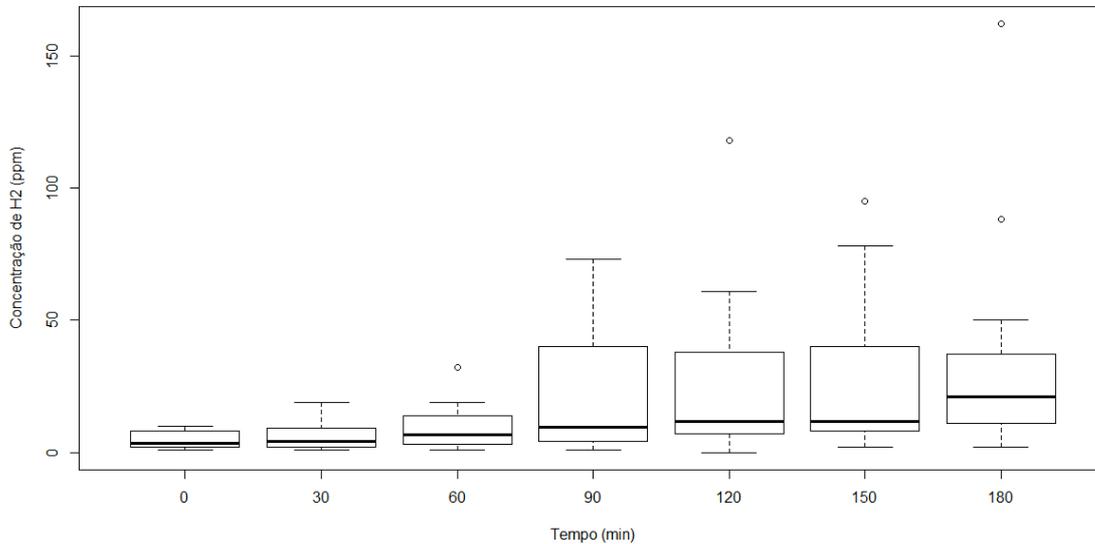


Figura 7: Concentração de H₂ no momento 2 dos pacientes que não responderam à enzima no momento 1

Tabela 03: Distribuição dos sintomas após administração da Lactase

Sintomas	Resposta negativa			Resposta positiva		
	M 0	M 1	Valor p	M 0	M 1	Valor p
Náusea	2 (1.5)	0(0)	< 0.001	3 (1.0)	0(0)	< 0.001
Vômito	5 (3.0)	0(0)	< 0.001	1 (0.0)	0(0)	0.004
Diarreia	4 (2.0)	0(0)	0.001	5 (3.5)	0(0)	< 0.001
Dor abdominal	5 (2.75)	0(0)	< 0.001	5 (3.00)	0(0)	< 0.001
Flatulência	5 (4.50)	0(2.75)	0.001	5 (3.25)	0(0)	< 0.001
Distensão abdominal	3 (4.0)	0(0)	< 0.001	3 (2.0)	0(0)	< 0.001

Teste de Wilcoxon: M 0 = momento 0; M 1 = momento 1

DISCUSSÃO

Neste estudo foi utilizado a enzima obtida do *Aspargillus oryzae* em 24 pacientes com IL, destes 10 (dez) apresentaram resposta significativa ao uso da enzima com 10.000 FFCC, 07 (sete) pacientes responderam apenas com 20.000 FFCC, e 07 (sete) não responderam mesmo após administração da enzima com 20.000 FFCC. Dos não respondedores 04 (quatro) pacientes tinham perfil do Teste Respiratório de Hidrogênio Expirado para supercrescimento bacteriano, isto é, apresentaram aumento precoce nos primeiros 60 minutos, isso sugere intolerância a lactose secundária ao supercrescimento bacteriano. Apesar disso é provável que outras causas como aumento do trânsito intestinal levam a resultado similar, o que configuraria um falso positivo (USAI-SATT, 2009)

Em estudos que utilizaram a enzima Beta-galactosidase oriunda do soro do queijo apresentaram resultados variáveis (SHAUKAT et al., 2010). Em nosso estudo houve resposta significativa à redução dos sintomas avaliados pela o que está demonstrado na tabela 3.

Ambos os grupos apresentaram resposta positiva após o uso da enzima e não houve diferenças significativas na concentração de H₂ no momento anterior ao uso da enzima em todos os tempos de 0 a 180 minutos demonstrada na tabela 1 3

Já o teste de Friedman mostrou que houve diferenças significativas na concentração de H₂, no momento anterior ao uso da enzima (linha de base) ao longo dos tempos de 0 a 180 min; tanto nos dois grupos que apresentaram resposta após o uso da enzima, como nos dois grupos somados. E isso pode ser observado nas medianas apresentadas nos gráficos 1, 2 e 3. Houve melhora significativa de todos os sintomas após uso da enzima tanto 10.0 quanto 20.000 mesmo nos paciente não responderes.

CONCLUSÃO

Neste estudo foi avaliado o tratamento para Intolerância à Lactose com a enzima obtida do *Aspergillus oryzae* em pacientes com diagnóstico clínico pelo Teste Respiratório de Hidrogênio Exalado. O tratamento foi efetivo na melhora dos sintomas gastrointestinais e comprovado pela redução da excreção do H₂, sem efeitos colaterais, com resultados superiores ao tratamento com a enzima beta-galactosidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arvanitakis C; Chen GH; Folscroft J; Klotz AP. Lactase Deficiency. A Comparative Study of Diagnostic Methods **American Journal of Clinical Nutrition**. 1977, Vol.30.
- Bloom G; Sherman, PW. Dairying barriers affect the distribution of lactose malabsorption. **Evolution and Human Behavior** - July 2005 (Vol. 26, Issue 4, 301-312).
- Casellas F, Casaus AAM, Rodríguez P, Malagelada JR. Alimentary Tract Subjective Perception of Lactose Intolerance Does Not Always Indicate Lactose Malabsorption **Digestive Clinical Gastroenterology and Hepatology** 2010;8:581–586.
- Carroccio A, Mantalto G, Cavera G, Notarbatolo A. The Lactase Deficiency Study Group. Lactose intolerance and Selfreported Milk-Intolerance: Relationship with Lactose Maldigestion and Nutrient Intake. **J Am Coll Nutr**. 1998;17:631-636.
- Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Cecchetti L, Minguzzi L, Strocchi A, Corazza G.R. Lactose Malabsorption and Intolerance and Peak Bone Mass. **Gastroenterology**. 2002; 122: 1793-1799.
- Dykibra JG, Jasminka ZL. Lactose Maldigestion Revisited: Diagnosis, Prevalence in Ethnic Minorities, and Dietary Recommendations to Overcome It. **Am J of Lifestyle Medicine**. Vol. 3. No 3. 2009.
- Flood MT, Kondo M. Toxicity Evaluation of a Beta-Galactosidase Preparation Produced by Penicillium Multicolor. **Regul Toxicol Pharmacol**. 2004;40:281-92.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, Parodi A, Usai-Satta P, Vernia P, Anania C, Astegiano M, Barbara G, Benini L, Bonazzi P, Capurso G, Certo M, Colecchia A, Cuoco L, Di Sario A, Festi D, Lauritano C, Miceli E, Nardone G, Perri F, Portincasa P, Risicato R, Sorge M, Tursi A; 1st Rome H₂-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and Indications of H₂-breath Testing Ingastrintes Tinal Diseases: The Rome Consensus Conference. **Aliment Pharmacol Ther** (2009) 29 (Suppl. 1): 1–49.

- Gonçalves VF, Carvalho CMB, Bortolini MC, Bydlowski SP, Pena SDJ. **The Phylogeography of African Brazilians**. *Hum Hered*. 2008; 65:23-32.
- Hertzler SR, Bao-Chau LH, Savaiano DA. How much lactose is low lactose? **J Am Diet Assoc**. 1996; 96:243-246.
- Heyman MB, for the Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Am Acad Pediatr*. 2006;118:1279-1286.
- Ibba I, Gilli A, Boi MF, Usai P. Effects of Exogenous Lactase Administration on Hydrogen Breath Excretion and Intestinal Symptoms in Patients Presenting Lactose Malabsorption and Intolerance. **Biomed Res Int**. (2014) 2014:680196
- Jackson KA, Savaiano DA. Lactose Maldigestion, Calcium Intake and Osteoporosis in African, Asian, And Hispanic Americans. **J Am Coll Nutr**. 2001;20: 198S-207S.
- Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A Systematic Review of Diagnostic Tests for Small Intestinal Bacterial Overgrowth. **Digestive Diseases and Sciences**, 2008, Vol.53(6), pp.1443-1454
- Kuokkanen M, Myllyniemi M, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Karesvuori S, et al. A biopsy-based Quick Lactase Test in the Diagnosis of Duodenal Hypolactasia in Upper Gastrointestinal Endoscopy. **Endoscopy**. 2006;38:708-12.
- Law D, Conklin J, Pimentel M. Lactose Intolerance and the Role of the Lactose. **Am J Gastroenterol** 2010; 105:1726–172.
- Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review Article: Lactose Intolerance in Clinical Practice – Myths and Realities. **Aliment Pharmacol Ther** (2008) 27: 93- 103.
- Mattar R, Mazo DFC. Intolerância à Lactose: Mudança de Paradigmas com a Biologia Molecular. **Rev Assoc Med Bras**. 2010; 56(2): 230-6.
- Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, Santos AF, Carrilho FJ. Single Nucleotide Polymorphism C/T-13910, Located Upstream of the Lactase Gene, Associated with Adult-Type Hypolactasia: Validation for Clinical Practice. **Clin Biochem**. 2008;41:628-30.
- Mattar R. Investigação Laboratorial em Gastroenterologia. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves, VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL. **Clínica médica**.

- Barueri: Manole.** 2009. Vol. 4, p.28-39: Doenças do aparelho digestivo e doenças nutricionais.
- McBean LD, Miller, GD. Allaying Fears and Fallacies about Lactose Intolerance. **J Am Diet Assoc.** 1998;98:671-676.
 - Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M . Lactose Malabsorption and Intolerance: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. **United European Gastroenterology Journal.** (2013) 3: 151–159.
 - Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna R, et al. Management and Treatment of Lactose Malabsorption. **World J Gastroenterol.** 2006;12:187-91.
 - Montalto M, Nucera G, Santoro L, Curigliano V, Vastola M, Covino M, Cuoco L, Manna R, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Effect of Exogenous B-Galactosidase In Patients with Lactose Malabsorption and Intolerance: A Crossover Double-Blind Placebo-Controlled. Perets TT, Shporn E, Aizic S, Kelner E, Levy , Bareli Y, Pakanaev L, Niv Y, Dickman R . A diagnostic Approach to Patients with Suspected Lactose Malabsortion. **Dig Dis Sci** (2014) 59:1012–1016.
 - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, **National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services.** Lactose Intolerance June 30, 2007. Disponível em: <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/lactoseintolerance>. Acessado em 10/09/2017 às 13:00.
 - Ojetti V, La Mura R, Zocco MA, Cesaro P, De Masi E, La Mazza A, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Quick Test: a New Test for the Diagnosis of Duodenal Hypolactasia. **Dig Dis Sci.** 2008; 53:1589-92.
 - Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, et al. High Prevalence of Celiac Disease in Patients with Lactose Intolerance. **Digestion.** 2005;71:106-10.
 - Ridefelt P, Håkansson LD. Lactose Intolerance: Lactose Tolerance Test Versus Genotyping. **Scand J Gastroenterol.** 2005;40:822-6.
 - Rienzo T, D'Angelo G, D'aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M, Gasbarrini A, Ojetti V. Lactose Intolerance: from Diagnosis to Correct

Management. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. 2013 Vol. 17. (Suppl 2) Pages: 18-25

- Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo R, Nichols BL. Dissaccharide Digestion: Clinical and Molecular Aspects. **Clin Gastroenterol Hepatol**. 2006;4:276-87.
- Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an Evidence-Based Review of Indications and Pitfalls in Interpretation. **Am J Gastroenterol**. 2002;97:1113-26.
- Rosado JL, Allen LH, Solomons NW. Milk Consumption, Symptom Response, and Lactose Digestion in Milk Intolerance. **Am J Clin Nutr**. 1987;45:1457-1460.
- Scrimshaw NS, Murray EB. The Acceptability of Milk and Milk Products in Populations with a High Prevalence of Lactose Intolerance. **Am J Clin Nutr**. 1988; 48:1079–1159.
- Sahi T. Genetics and Epidemiology of Adult-Type Hypolactasia. **Scand J Gastro- enterol**. 1994;29:7-20.
- Sahi T, Isokoski M, Jussila J, Launiala K, Pyörälä K. Recessive Inheritance of Adult-Type Lactose Malabsorption. **Lancet**. 1973;302:823-6.
- Savaiano DA. Lactose Intolerance: Dietary Management. In: Serrano Rios M, Sastre A, Perez Juez MA, Estrala A, de Sebastian C, eds. Dairy Products in Human Health and Nutrition. **Rotterdam, Netherlands**: A. A. Balkema; 1994:401-405.
- Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Tatyana, Shamliyan TA, Kane RL, Wilt TJ. Systematic Review: Effective Management Strategies for Lactose Intolerance. **Annals of Internal Medicine** (2010) 152: 797-803.
- Suarez FL, Savaiano D, Arbisi P, Levitt MD. Tolerance to the Daily Ingestion of Two Cups of Milk by Individuals Claiming Lactose Intolerance. **Am J Clin Nutr**. 1997;65:1502-1506.
- Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. Review Article: The Treatment of Lactose Intolerance. **Aliment Pharmacol Ther**. 1995; 9:589-97.
- Suchy J, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lactose Intolerance and Health. **Ann Intern Med**. 2010;152:792-796.

- Swagerty DL, Walling AD, Klein RM. Lactose Intolerance. **Am Fam Physician**. 2002;65:1845-1850.
- Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, et al. Convergent Adaptation of Human Lactase Persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007;39:1-10.
- Tursi A, MD, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Transient Lactose Malabsorption in Patients Affected by Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. **Dig Dis Sci**. 2006;51:461-5.
- Usai-Satta, P., Scarpa, M., Oppia, F., & Cabras, F. (2012). Lactose Malabsorption and Intolerance: What Should be the Best Clinical Management? *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 3(3), study **European Journal of Clinical Nutrition** (2005) 59, 489–493
- Usai Satta, P. Anania C., Estegiano, Micelis E., Montalto M., Tursi A. H2-Breath Testing for Carbohydrate Malabsorption. **Aliment Pharmacol Ther**. 29 (suppl. 1), 1-49. 2009.
- DeVrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics-Compensation for Lactase Insufficiency. **Am J Clin Nutr**. 2001; 73(suppl):421S-429S.
- Vonk RJ, Priebe MG, Koetse HA, Stellaard F, Lenoir-Wijnkoop I, Antoine JM, et al. Lactose Intolerance: Analysis of Underlying Factors. **Eur J Clin Invest**. 2003;33:70-5.
- West A R, Oates PS. Decreased Sucrase and Lactase Activity in Iron Deficiency is Accompanied by Reduced Gene Expression and Upregulation of the Transcriptional Repressor PDX-1. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. 2005;289:G1108-14.

PÁGINA DE ROSTO

TÍTULO:

Avaliação da eficácia terapêutica da administração da lactase através de teste respiratório em pacientes com intolerância à lactose

Evaluation of the therapeutic efficacy of lactase administration by respiratory test in patients with lactose intolerance

AUTORES:

Tereza Virgínia Silva Bezerra Nascimento ¹
Sérgio Ricardo Alves dos Santos ¹

FILIAÇÃO INSTITUCIONAL

¹ Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, São Cristovão, Sergipe, Brasil.

AUTOR CORRESPONDENTE

Rua Cedro, 213
Bairro São José, Aracaju – SE
CEP 49020-170
Tel.: (79) 3211-9119
E-mail: terezahepato@gmail.com

FONTES DE AUXÍLIO À PESQUISA

Recursos dos próprios autores

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há.

RESUMO

Na maioria das pessoas após a fase de lactente há uma redução da atividade da lactase procedendo em má absorção primária da lactose. A Intolerância à lactose (IL) é uma condição potencialmente patológica corriqueira na população mundial, com prevalência acima de 20% na população caucasiana dos USA e Europa, acima de 75% e 90 % em africanos e asiáticos, respectivamente.

Este estudo se propõe a avaliar a melhora clínica após o uso da enzima *Aspergillus oryzae*, nas doses de 10000 e 20000 FCCALU, através da aplicação de um questionário baseado na Escala Visual Analógica (VAS).

É objeto desse estudo também avaliar a melhora clínica após o uso da enzima *Aspergillus oryzae*, nas doses de 10.000 e 20.000 FCC ALU, através da aplicação de um questionário baseado na Visual Analogue Scale (VAS) a qual descreve os sintomas apresentados durante e até 8 horas após o exame.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico não controlado e não randomizado realizado em ambulatório de hospital universitário e em clínica particular, em pacientes diagnosticados com intolerância à lactose, pelo Teste Respiratório Hidrogênio Espirado e com faixa etária entre 18 e 65 anos. A concentração basal de H₂ foi determinada solicitando que o paciente expirasse por 15 segundos no aparelho *Daynamed Easy*, em seguida foi ingerida 25g de lactose. Os pacientes com teste positivo receberam 10.0000 FCC ALU da enzima e a cada trinta minutos durante três horas foram colhidas amostras de ar expirado. Na segunda etapa do estudo os pacientes com teste positivo foram submetidos a novo teste acrescentando 10.000 FCC ALU de lactase à carga padrão de lactose (25g). Os pacientes que não responderam satisfatoriamente foram submetidos a novo teste e receberam 20.000 FCCALU da mesma enzima. A avaliação da melhora dos sintomas ao uso da enzima foi feita através das respostas ao questionário baseado na *Visual Analogue Scale* (VAS), cuja intensidade dos sintomas varia de 0 a 10. As curvas de concentração de H₂ foram comparadas com exame anterior e cada paciente foi considerado o controle de si mesmo.

RESULTADOS

As características clínicas dos pacientes encontradas foram 54,16% do sexo feminino, IMC (media do desvio padrão) =24,6, caucasianos 37,5%, negro 4,76% e pardo 54,16%. Em relação ao grau de severidade de intolerância à lactose foi mostrado que 16,67% apresentou grau leve, 29,22% apresenta grau moderado e no grau severo apresentam-se 50%.

CONCLUSÃO

Neste estudo, avaliou-se o tratamento da enzima obtida do aspergilo em pacientes com diagnóstico clínico de Intolerância a Lactose pelo Teste Respiratório de Hidrogênio Espirado. Este tratamento foi efetivo na melhora dos sintomas gastrointestinais e comprovado pela redução da excreção do H₂, sem efeitos colaterais, com resultados superiores ao tratamento com a enzima beta-galactosidade.

Palavras-chave: Intolerância à lactose. Testes respiratórios.

SUMMARY

In most people after the infancy stage there is a reduction of the activity of lactase proceeding in an insufficient absorption of lactose. Lactose intolerance (LI) is a potentially pathological condition in the world population, with a prevalence of over 20% in the Caucasian population in the USA and Europe and above 75% and 90% in Africans and Asians, respectively.

This study proposes to evaluate the clinical improvement after the use of the enzyme *Aspergillus oryzae*, in the doses of 10000 and 20000 FCCALU, through the application of a questionnaire based on the Visual Analogue Scale (VAS).

It is also the object of this study to evaluate the clinical improvement after the use of the enzyme *Aspergillus oryzae*, in doses of 10,000 and 20,000 FCCALU, through the application of a Visual Analogue Scale (VAS) questionnaire which describes the symptoms presented during and up to 8 hours after the examination.

METHODS

This is an uncontrolled and non-randomized clinical trial carried out in a university hospital outpatient clinic and in a private clinic it was performed in patients diagnosed with lactose intolerance, by the Exhaled Hydrogen Respiratory Test with age range between 18 and 65 years. The basal H₂ concentration was determined by requiring the patient to expire for 15 seconds on the Daynamed Easy appliance, after a ingestion of 25g of lactose. Patients with positive test received 10,000 FCCALU from the enzyme and every thirty minutes for three hours samples of expired air were collected. In the second stage of the study the patients with positive test were submitted to a new test adding 10,000 FCCALU of lactase to the standard load of lactose (25g). Patients who did not respond satisfactorily were retested and received 20,000 FCCALU from the same enzyme. The evaluation of the improvement of the symptoms to the use of the enzyme was made through the answers to the questionnaire based on the Visual Analogue Scale (VAS) the intensity of symptoms ranges from 0 to 10. The H₂ concentration curves were compared with previous examination and each patient was considered the control of itself.

RESULTS

The clinical characteristics of the patients characteristics were found 54.16% female, BMI (mean of standard deviation) = 24.6, Caucasian 37.5%, black 4.76% and brown 54.16%. Regarding the degree of severity of lactose intolerance, it was shown that 16.67% presented mild degree, 29.22% presented moderate degree and 50% presented severe grade.

CONCLUSION

In this study, the enzyme treatment obtained from aspergillo was evaluated in patients with clinical diagnosis of lactose intolerance by the Exhaled Hydrogen Respiratory Test. This treatment was effective in improving gastrointestinal symptoms and was demonstrated by the reduction of H₂ excretion, with no side effects, and results superior to the beta-galactosidase enzyme treatment.

Key words: Lactose intolerance. Respiratory tests.

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA ADMINISTRAÇÃO DA LACTASE EM PACIENTES COM INTOLERÂNCIA À LACTOSE ATRAVÉS DE TESTE RESPIRATÓRIO

Evaluation of the therapeutic efficacy of lactase administration in patients with lactose intolerance by respiratory test

Msc. Tereza Virgínia Silva Bezerra Nascimento, Sérgio Ricardo Alves dos Santos

Trabalho realizado no Hospital Universitário, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Se, Brasil

Correspondência:

Sérgio Ricardo Alves dos Santos
E-mail: sergiomedufs@live.com
Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

INTRODUÇÃO

Intolerância à lactose (IL) é uma condição comum na população mundial, com prevalência acima de 20% na população caucasiana dos USA e Europa, acima de 75% e 90% em africanos e asiáticos.¹ A lactose é um dissacarídeo presente no leite e seus derivados para ser absorvida pelo organismo precisa ser hidrolisada por uma enzima presente na borda em escova do intestino delgado, a lactase.²

Pacientes com redução na atividade da lactase (hipolactasia) podem apresentar má absorção de lactose. Quando ocorrem sintomas gastrointestinais secundários à má absorção de lactose e sua alta concentração no intestino tem-se a intolerância à lactose.³ Esta pode ser congênita, que é uma forma rara que persiste por toda vida e requer exclusão total da lactose; primária, quando está ligada ao redução da expressão da lactase; ou secundária, quando decorre de doenças que lesam a mucosa do intestino.^{4,5}

O diagnóstico clínico é suspeitado quando a ingestão de derivados lácteos desencadeia sintomas gastrointestinais como dor e distensão abdominal, diarreia osmótica, flatulência, borborigmos, náuseas e, raramente pode ocorrer constipação.^{6,7}

Diante da alta prevalência desses sintomas na nossa população é importante se ter métodos de diagnósticos que identifiquem a intolerância à lactose e assim permitam a adequada abordagem terapêutica. Dentre os

métodos diagnósticos para essa patologia estão o teste de intolerância à lactose pela curva glicêmica, o Teste Respiratório de Hidrogênio Expirado, a biópsia duodenal, o *Quick Test* e testes genéticos; os dois primeiros são mais utilizados.^{4,7 e 9}

O teste respiratório de hidrogênio expirado é um método não invasivo, considerado padrão ouro, desde que o paciente siga rigorosamente o preparo para o exame.¹¹ Este apresenta sensibilidade de 80% a 92,3 e a especificidade 100%.^{7,10} O exame se baseia na produção de hidrogênio pela fermentação da lactose não absorvida que é absorvido pela corrente sanguínea e é eliminado pelos pulmões. O teste é considerado positivo para IL quando ocorre um aumento na concentração de H₂ acima de 20 ppm em relação ao valor basal,⁹ Quando esse aumento ocorre nos primeiros 60 minutos de exame, o teste é considerado como supercrescimento bacteriano de intestino delgado.^{10,13}

A análise da curva da concentração de H₂ no ar expirado permite graduar a Intolerância à Lactose em leve, moderada e severa, importante para orientar a terapêutica.^{7,10} Não existe consenso sobre o tratamento da intolerância à lactose, mas, na maioria das vezes utiliza-se a restrição dietética de leite e derivados, que é a abordagem terapêutica mais comum. Entretanto, esta restrição pode levar à deficiência de cálcio, fósforo e vitaminas principalmente D, o que resulta em diminuição da massa mineral óssea, que podem causar complicação como osteoporose, principalmente nas mulheres.¹⁴⁻¹⁷

OBJETIVOS

Avaliar a resposta terapêutica da enzima lactase obtida do *Aspergillus oryzae*, nas doses de 10.000 e 20.000 FCC ALU, através do Teste Respiratório de Hidrogênio Espirado em pacientes com Intolerância à Lactose.

Avaliar a melhora clínica após o uso da enzima *Aspergillus oryzae*, nas doses de 10.000 e 20.000 FCC ALU, através da aplicação de um questionário baseado na *Visual Analogue Scale* (VAS) a qual descreve os sintomas apresentados durante e até 8 horas após o exame.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico não controlado e não randomizado realizado no ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe – HU-UFS e na Clínica Endogastro Ltda., sob orientação do grupo do Núcleo de Fisiologia Gastrointestinal – NUFIG do Hospital Israelita Albert Einstein. Este realizado em pacientes diagnosticados com intolerância à lactose, pelo teste respiratório H₂ exalado. O trabalho foi elaborado, segundo a resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde e a declaração de Helsinki.

Os exames e coleta de dados foram realizados durante dez meses. O Teste Respiratório de Hidrogênio Espirado foi feito em 86 pacientes, com

quadro clínico sugestivo de má absorção à lactose, destes, 42 foram confirmados com IL. Apenas 24 pacientes com teste positivo aceitaram avaliar a resposta terapêutica da enzima lactase, obtida do *Aspergillus oryzae*. Todos assinaram termo de consentimento, no qual constam os esclarecimentos sobre o procedimento. Os pacientes que prosseguiram no estudo tinham faixa etária entre 18 e 65 anos e o quadro clínico considerado como sugestivo incluía: dor e distensão abdominal, diarreia, flatulência, náuseas, vômitos e que apresentaram teste respiratório positivo para intolerância à lactose.

Os critérios de exclusão foram: teste basal superior a 10ppm, tabagismo, histórico de alergia a proteína do leite de vaca, cardiopatas, hepatopatas crônicos, pacientes com doença renal crônica, portadores de doença inflamatória intestinal, síndrome do colón irritable ou doenças pulmonares, e àqueles submetidos à cirurgia, que altere a motilidade gastrointestinal e em uso de inibidores de bomba protônica, laxativos, procinéticos, antibióticos e opióides.

Os pacientes foram orientados a evitar antibióticos por um mês antes do exame (a presença da microbiota bacteriana é essencial para a produção do hidrogênio), às vésperas do exame seguir dieta não fermentativa elaborada pelo NUFIG, não ingerir lactose, evitar o tabagismo e atividade física. No dia do exame está em jejum de 12 horas e antes do procedimento fazer higiene oral, com enxaguante bucal com clorexidina. Foi solicitado o preenchimento da ficha clínica elaborada pelo NUFIG, sobre dados demográficos, hábitos e saúde autorreferida.

A concentração basal de H₂ foi determinada solicitando que o paciente expirasse por 15 segundos no aparelho *Daynamed Easy*. Em seguida foi ingerida 25g de lactose dissolvida em 200 mL de água. A cada trinta minutos durante três horas foram colhidas amostras de ar expirado para determinar a concentração de H₂. O exame tem duração de 180 minutos e durante este período são colhidas 07 amostras, com 30 minutos de intervalo entre cada coleta. Durante todo o período do procedimento, o paciente não pode dormir, para evitar alterações ventilatórias. O resultado obtido foi expresso em partes por milhão e plotado em uma curva. O diagnóstico de intolerância foi confirmado quando houve elevação de 20ppm de H₂ em relação à concentração basal. Os pacientes diagnosticados com intolerância à lactose foram subdivididos de acordo com o grau de intolerância: leve (aumento de 20 a 40ppm), moderada (40 a 60ppm) e severa (>60 ppm), na primeira etapa do estudo.

Na segunda etapa do estudo os pacientes com teste respiratório H₂ positivo foram submetidos a novo teste acrescentando 10.000 FCC ALU de lactase oral à carga padrão de lactose (25g). Nos casos em que não houve normalização da curva de H₂ o teste foi repetido acrescentando-se 20.000 FCC ALU de lactase à carga padrão de lactose.

A avaliação da melhora dos sintomas ao uso da enzima foi feita através das respostas ao questionário elaborado pela Clínica Endogastro Ltda. baseado na *Visual Analogue Scale* (VAS), cuja intensidade dos sintomas varia de 0 a 10. Os pacientes preencheram o mesmo questionário sobre sinais e

sintomas gastrointestinais durante a realização do exame e oito horas após o término do mesmo, este tempo foi considerado a partir do estudo de Iba. As curvas de concentração de H₂ foram comparadas com exame anterior e cada paciente foi considerado o controle de si mesmo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram coletados e armazenados em planilha de Microsoft Excel; a análise estatística foi realizada através do programa R 3.2.3 (*Core Team, 2015*). Como as variáveis numéricas tiveram distribuição assimétrica, avaliados pelo teste de *Shapiro Wilki* foram expressas em mediana, como medida de tendência central e como amplitude Interquartilica como medida de dispersão. Os grupos foram comparados utilizando o teste de *Wilcoxon*. A análise ao longo dos tempos 0 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min e 180 min; foi realizada com o teste de Friedman. O valor de p foi considerado significativo quando inferior a 0,05.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICA AMOSTRA (24)	
Sexo Feminino	54,16%
Idade (média±DP)	48,5 ± 14 anos
IMC (média±DP)	24,6 ± 5
Branco	9 (37,5%)
Negro	2 (8,33%)
Pardo	13 (54,16%)

As características clínicas dos pacientes estão resumidas na tabela acima sendo 54,16% do sexo feminino, IMC (media do desvio padrão) =24,6, caucasianos 37,5%, negro 4,76% e pardo 54,16%.

GRAU DE SEVERIDADE DE IL	
Leve	16,67
Moderada	29,20
Severa	50

Em relação ao grau de severidade de intolerância à lactose, este está

mostrado na tabela acima que 16,67% apresentou grau leve, 29,22% apresenta grau moderado e no grau severo apresentam-se 50%.

DISCUSSÃO

O tratamento da Intolerância à lactose pode ser dividido em não farmacológico (restrição ao leite e seus derivados) ou farmacológico (enzimas, probióticos e antibióticos). Tal restrição pode causar deficiência de cálcio e vitamina D e como consequência osteoporose e fraturas, principalmente em pacientes do sexo feminino. Todavia há necessidade de mais estudos duplo-cego sobre o tema.¹¹

Neste estudo foi utilizado a enzima obtida do *Aspergillus oryzae* em 24 pacientes com IL, destes 10 (dez) apresentaram resposta significativa ao uso da enzima com 10.000 FFCC, 07 (sete) pacientes responderam apenas com 20.000 FFCC, e 07 (sete) não responderam mesmo após administração da enzima com 20.000 FFCC. Dos não respondedores 04 (quatro) pacientes tinham perfil do Teste Respiratório de Hidrogênio Expirado para supercrescimento bacteriano, isto é, apresentaram aumento precoce nos primeiros 60 minutos, isso sugere intolerância a lactose secundária ao supercrescimento bacteriano. Apesar disso é provável que outras causas como aumento do trânsito intestinal levam a resultado similar, o que configuraria um falso positivo.²³

Em estudos que utilizaram a enzima Beta-galactosidase oriunda do soro do queijo apresentaram resultados variáveis.¹⁵ Em nosso estudo houve resposta significativa à redução dos sintomas avaliados pela o que está demonstrado na tabela 3.

Ambos os grupos apresentaram resposta positiva após o uso da enzima e não houve diferenças significativas na concentração de H₂ no momento anterior ao uso da enzima em todos os tempos de 0 a 180 minutos demonstrada na tabela 1 e 3.

Já o teste de Friedman mostrou que houve diferenças significativas na concentração de H₂, no momento anterior ao uso da enzima (linha de base) ao longo dos tempos de 0 a 180 min; tanto nos dois grupos que apresentaram resposta após o uso da enzima, como nos dois grupos somados. E isso pode ser observado nas medianas apresentadas nos gráficos 1, 2 e 3. Houve melhora significativa de todos os sintomas após uso da enzima tanto 10.0 quanto 20.000 mesmo nos paciente não responderes.

CONCLUSÃO

Neste estudo foi avaliado o tratamento para Intolerância à Lactose com a enzima obtida do *Aspergillus oryzae* em pacientes com diagnóstico clínico pelo Teste Respiratório de Hidrogênio Exalado. O tratamento foi efetivo na melhora dos sintomas gastrointestinais e comprovado pela redução da excreção do H₂,

sem efeitos colaterais, com resultados superiores ao tratamento com a enzima beta-galactosidade.

REFERÊNCIAS

1. Scrimshaw NS, Murray EB. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1988; 48:1079–1159.
2. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* (2008) 27: 93-103
3. Perets et al. A diagnostic Approach to Patients with Suspected Lactose Malabsorption. *Dig Dis Sci* (2014) 59:1012–1016.
4. Misselwitz et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal* (2013) 3: 151–159.
5. Mattar R, Mazo DFC. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 230-6.
6. Ridefelt P, Hákansson LD. Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping. *Scand J Gastroenterology* (2005) ; 40 : 822-6.
7. Law D, Conklin J, Pimentel M. Lactose Intolerance and the Role of the Lactose. *Am J Gastroenterology* 2010; 105:1726–172.
8. Gasbarrini et al. Methodology and indications of H₂-breath testing ingastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* (2009) 29 (Suppl. 1): 1–49.
9. Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Cecchetti L, Minguzzi L, Strocchi A, Corazza G.R. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002; 122: 1793-1799.

10. Ibba I, Gilli A, Boi MF, Usai P. Effects of Exogenous Lactase Administration on Hydrogen Breath Excretion and Intestinal Symptoms in Patients Presenting Lactose Malabsorption and Intolerance. *Biomed Res Int.* (2014) 2014:680196
11. Monalto M et al Management and treatment of lactose malabsorption world J Gastroenterology 2006;12(2)187-191:
12. Montalto M et al Effect of exogenous b-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study *European Journal of Clinical Nutrition* (2005) 59, 489–493
13. 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. *Ann Intern Med.* 2010;152:792-796. doi:10
14. Misselwitz, B., Pohl, D., Frühauf, H., Fried, M., Vavricka, S. R., & Fox, M. (2013). Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal*, 1(3), 151–159.
15. Shaukat et al. Systematic Review: Effective Management Strategies for Lactose Intolerance. *Annals of Internal Medicine* (2010) 152: 797-803.
16. Szilagyi. Adult lactose digestion status and effects on disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(3):149-156.
17. Rodriguez-Colinas et al. Galactooligosaccharides formation during enzymatic hydrolysis of lactose: towards a prebiotic enriched milk *Food Chemistry* 145 (2014) 388–394
18. Francesc Casellas, Anna Aparici, Maite Casaus, Purificación Rodríguez, And Juan R. Malagelada ALIMENTARY TRACT Subjective Perception of Lactose Intolerance Does Not Always Indicate Lactose Malabsorption Digestive System Research Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2010;8:581–586

19. 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*. *Ann Intern Med*. 2010;152:792-796. doi:10
20. Rienzo T, D'Angelo G, D'aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M, Gasbarrini A, Ojetti V. *Lactose intolerance: from diagnosis to correct management*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* Year: 2013 Vol. 17 - N. 2 Suppl Pages: 18-25
21. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, and Levitt M. *Lactose Intolerance and Health*. No. 192 (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No HHSA 290-2007-10064-I.) AHRQ Publication No. 2110-E004. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. February 2010.
22. Usai-Satta, P., Scarpa, M., Oppia, F., & Cabras, F. (2012). Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 3(3), 29–33. 2009.
23. Usai Satta, P. Anania C., Estegiano, Micelis E., Montalto M., Tursi A. H2-breath testing for carbohydrate malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther*. 29 (supple. 1), 1-49. 2009.

IV - ANEXOS

ANEXO 1: TESTE RESPIRATÓRIO PARA INTOLERÂNCIA À LACTOSE

Identificação

Nome: _____ Atendimento: _____
 Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Sexo: _____ Raça: () Branco () Negro () Amarelo () Outros

Qual a sua principal queixa?

- () dor abdominal () diarreia
 () distensão abdominal () flatulência

Como funcionava o seu intestino antes do problema atual

- () normal
 () constipação
 () diarreia frequente ou dor abdominal

Atualmente como funciona seu intestino?

- () normal () alteração de diarreia e
 () diarreia ou cólica constipação
 () constipação

Qual a frequência da evacuação?

- () 1x a cada 7-10 dias () 1x ao dia
 () 1x a cada 5-6 dias () 2x ao dia
 () 1x a cada 3-4 dias () 3x ao dia
 () 1x a cada 2 dias () mais de 4x ao dia

Já observou óleo (gotas de gordura nas fezes)?

- () sim () não

Sente dor ou desconforto abdominal?

- () sim () não

A dor abdominal se existe, qual sua localização?

- () abdome superior () todo abdome
 () peri-umbilical () quadrante inferior esquerdo
 () baixo ventre () quadrante inferior direito

A dor abdominal ou desconforto

- () Existe há mais de 01 ano () alivia com a evacuação
 () existe há mais de 06 meses () início da dor está associado com
 () ocorre pelo menos 3x por mês alteração na frequência da
 nos últimos 06 meses evacuação ou no formato das fezes

Existe algum desses sintomas ou sinais?

- () emagrecimento de mais de 5% () dor abdominal que desperta à
 do peso corporal inicial noite
 () sangue nas fezes () historia de tratamento prévio
 () anemia para este problema

Sente cólica abdominal após as refeições?

sim não

Sente cólica abdominal quando evacua?

sim não

Os seus sintomas pioram com uso do leite ou derivados?

sim não

Apresenta distensão abdominal?

sim frequentemente
 não constantemente
 ocasionalmente

Flatulência (gases)?

raramente frequentemente
 ocasionalmente constantemente

Seus sintomas são ligados a fatores estressantes emocionais?

não frequentemente
 ocasionalmente constantemente

Tem dor de cabeça?

sim não

Quantas vezes por semana? _____

Já submeteu-se a tratamento prévio?

não anti-flatulentos
 laxantes fibras
 antidiarreicos outros

Fez tratamento recente com?

antibióticos (prednisona, azatioprina,
 omeprazol ou seus derivados metrotrexato)
 quimioterápicos radioterapia
 agentes imunomoduladores não fez com nenhum

Já realizou algum tipo de cirurgia abdominal?

não
 cirurgia intestinal cirurgia gástrica
 cirurgia para obesidade outros

Realizou algum desses exames (se possível citar o resultado)

Colonoscopia:

Tomografia ou eco abdominal:

Endoscopia digestiva alta:

Exame parasitológico de fezes:

Radiografia de enema opaco:

Radiografia de trânsito de intestino delgado:

Alguma outra doença, p.ex., diabetes, doença reumática, doença cardíaca?

ANEXO 2: TESTE RESPIRATÓRIO INTOLERÂNCIA À LACTOSE (07 AMOSTRAS)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE – PREPARO:

CONTRA INDICAÇÃO:

- O paciente NÃO deve fazer uso de antibióticos 7 dias antes do exame (qualquer tipo).
- Não fumar no dia do exame.

OBSERVAÇÕES:

- Trazer pedido médico, documentos pessoais e exames anteriores.
- Chegar com antecedência de 30 minutos.
- Trazer exames anteriores.

PROCEDIMENTO:

- Será colhida a amostra do ar expirado de 30 em 30 minutos, até 180 minutos.
- O tempo de permanência do paciente na clínica, poderá ser de até 3 horas.

ANEXO 3: DIETA ESPECIAL PARA ADULTOS E CRIANÇAS NÃO LACTENTES NA VÉSPERA DO EXAME

CAFÉ DA MANHÃ:

Leite de soja (Ades), chá, suco de soja, pão francês sem o miolo, torrada, bolacha de água e sal, margarina, ovo cozido ou mexido, banana e maçã.

LEITE E DERIVADOS NÃO SÃO PERMITIDOS

ALMOÇO:

Uma porção de frango, peixe ou carne, legumes e verduras cozidos (cenoura, batata, chuchu, abobrinha). Uma porção de arroz, ovo cozido ou mexido, banana e maçã, vitaminas de frutas sem açúcar (exceto abacate).

Gelatina diet.

JANTAR (12 horas antes do exame):

Alimentos permitidos em pequena quantidade: uma porção de frango, peixe ou carne. Legumes e verduras cozidos (cenoura, batata, chuchu e abobrinha).

Uma porção de arroz, ovo cozido ou mexido, banana e maçã, vitaminas de frutas sem açúcar (exceto abacate).

Leite de soja Ades.

Gelatina diet.

ALIMENTOS PROIBIDOS 24 HORAS ANTES DO EXAME:

- Não comer queijo e derivados lácteos.
- Não usar açúcar ou adoçante artificial, para adoçar use um pouco de mel.
- Não comer gorduras ou frituras.
- Não comer repolho, couve, brócolis, espinafre.
- Não comer doces.
- Não comer macarrão, feijão lentilha, verduras cruas.

CRIANÇAS ACIMA DE 3 ANOS:

Jejum de 12 horas (Pode tomar SOMENTE água até 2 horas antes do exame).

TEMPO DE EXECUÇÃO DO EXAME: até 3 horas

ANEXO 4: DIETA DA NUTRICIONISTA SANDRA LUDOVICE**TESTE RESPIRATÓRIO INTOLERÂNCIA À LACTOSE (07 AMOSTRAS)****PREPARO E INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

CONTRA INDICAÇÃO: NÃO fazer uso de antibióticos por 7 dias antes do exame (qualquer tipo). Não fumar no dia do exame.

OBSERVAÇÕES: Trazer pedido médico, documentos pessoais e exames anteriores.

Chegar com antecedência de 30 minutos.

PROCEDIMENTO: Será colhida a amostra do ar expirado de 30 em 30 minutos, até 180 minutos.

ALIMENTOS PROIBIDOS 24 HORAS ANTES DO EXAME:

- Não comer queijo e derivados lácteos.
- Não usar açúcar ou adoçante artificial; usar um pouco de mel para adoçar.
- Não comer doces, gorduras ou frituras.
- Não comer repolho, couve, brócolis, espinafre.
- Não comer macarrão, feijão lentilha, verduras cruas.

CRIANÇAS ACIMA DE 3 ANOS: Jejum de 12 horas (Pode tomar SOMENTE água até 2 horas antes do exame).

TEMPO DE EXECUÇÃO DO EXAME: 3 horas

DIETA VÉSPERA DO EXAME

DESJEJUM:

Suco de caju ou acerola adoçado com mel;
Ovo inteiro cozido ou só a clara.

LANCHE:

Fruta – maçã/pera/melão/goiaba/caju. (01 fruta)

ALMOÇO:

Legumes apenas cozidos: batatinha/cenoura/chuchu/vagem/abobrinha/quiabo;
Carnes – boi/frango/peixe – assado/cozido/grelhado – com vegetais;
Sobremesa – Fruta: maçã/pera/melão/goiaba. (01 fruta)

LANCHE:

Chá com torradas ou maçã/banana/pera/melão/goiaba. (01 fruta) JANTAR:
OBS: 12h antes do exame. - Igual ao almoço.

CEIA:

Maçã/pera/melão. (01 fruta)

DIA DO EXAME: JENJUM ABSOLUTO.

OBS: TRAZER ESCOVA DENTAL.

Seguir RIGOROSAMENTE todas as orientações e dieta.

