

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

IZZIS RAVÂNIA PEREIRA BARBOZA

**PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM  
INTOLERÂNCIA À LACTOSE**

Mossoró/RN

2021

IZZIS RAVÂNIA PEREIRA BARBOZA

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM  
INTOLERÂNCIA À LACTOSE**

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como requisito obrigatório para obtenção do título/do grau de bacharel em Farmácia.

ORIENTADORA: Profa. Cândida Mendonça.

MOSSORÓ/RN

2021

IZZIS RAVÂNIA PEREIRA BARBOZA

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM  
INTOLERÂNCIA À LACTOSE**

Monografia apresentada à Faculdade Nova  
Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como  
requisito obrigatório para obtenção do título/do  
grau de bacharel em Farmácia.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Banca Examinadora

*Cândida Maria Soares de Mendonça*

---

Cândida Maria Soares de Mendonça  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

*Patrícia Araújo P. do Vale*

---

Patrícia Araújo Pedrosa do Vale  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

*Ingrid de Queiroz Fernandes*

---

Ingrid de Queiroz Fernandes  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Dedico este trabalho aos meus pais, minha verdadeira base.

## **AGRADECIMENTOS**

Tudo o que um sonho precisa para ser realizado  
é alguém que acredite que ele possa ser  
realizado (ROBERTO SHINYASHIKI).

## RESUMO

A lactose é a proteína do leite, um dissacarídeo formado pela glicose e galactose. Na população, em geral, é bastante comum a intolerância à lactose (IL). Cerca de 70% da população mundial apresenta a doença, mesmo sem ter conhecimento. Essa deficiência é caracterizada por sintomas de má digestão da lactose pela baixa atividade da enzima lactase, responsável por digerir a proteína do leite e os derivados no intestino. Os sintomas da IL são gases, flatulências, diarreias e vômitos. Estes sintomas ocorrem porque a deficiência da enzima leva à baixa absorção no trato intestinal, aumentando a água no intestino e sendo fermentada pela flora microbiana, causando ácidos graxos de cadeia curta e gás. Na indústria farmacêutica, a lactose é bastante utilizada como edulcorante, tanto para melhorar o sabor do medicamento, como para espessante e diluente. Entretanto, esse uso pode trazer efeitos adversos a pacientes com baixa atividade de lactase, surgindo a necessidade de frases de alerta para indicar medicamentos que utilizam esse diluente. Diante disso, o presente trabalho teve o objetivo de realizar uma revisão narrativa para abordar conhecimentos publicados na literatura sobre os estudos que envolvem a lactose e suas reações adversas. Usou-se como base de pesquisa o *Google Scholar*, e como base de dados, o *Pub Med* e *LILACS*, utilizando os seguintes descritores: intolerância à lactose, medicamentos e reações adversas. Incluíram-se nos estudos os artigos em português e inglês. A partir dos resultados dessa pesquisa, percebeu-se que muitos medicamentos utilizam lactose como excipiente e existe dificuldade em constatar essa presença em razão das bulas desses medicamentos. Concluiu-se, portanto, que uma alternativa para essa problemática seria a inclusão de uma frase de alerta nas caixas desses medicamentos que contém lactose, desenvolvendo-se, também, uma cartilha de conscientização sobre os sintomas da intolerância à lactose, desconhecidos pela maior parte da população.

**Palavras-chave:** reações adversas; lactose; remédios.

## ABSTRACT

Lactose is the protein in milk, a disaccharide formed by glucose and galactose. In the general population, lactose intolerance (IL) is quite common. About 70% of the world population has the disease, even without being aware of it. This deficiency is characterized by symptoms of lactose maldigestion due to the low activity of the lactase enzyme, responsible for digesting milk protein and dairy products in the intestine. Symptoms of IL are gas, flatulence, diarrhea and vomiting. These symptoms occur because enzyme deficiency leads to poor absorption in the intestinal tract, increasing water in the intestine and being fermented by microbial flora, causing short-chain fatty acids and gas. In the pharmaceutical industry, lactose is widely used as a sweetener, both to improve the drug's taste, as well as as a thickener and thinner. However, this use can bring adverse effects to patients with low lactase activity, creating the need for warning phrases to indicate medications that use this diluent. Therefore, this study aimed to carry out a narrative review to address knowledge published in the literature on studies involving lactose and its adverse reactions. Google Scholar was used as a search base, and as a database, Pub Med and LILACS, using the following descriptors: lactose intolerance, medications and adverse reactions. Articles in Portuguese and English were included in the studies. From the results of this research, it was noticed that many medications use lactose as an excipient and there is difficulty in verifying this presence due to the package inserts of these medications. It was concluded, therefore, that an alternative to this problem would be the inclusion of a warning phrase in the boxes of these medicines that contain lactose, also developing an awareness booklet about the symptoms of lactose intolerance, which are largely unknown of the population.

**Keywords:** adverse reactions; lactose; medicines.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Demonstração do processo da lactose normal e com deficiência da lactase	15
Figura 2 – Representação de algumas enzimas digestivas	18
Figura 3 – Processos de digestão normal e intolerância à lactose	19
Figura 4 – Classificação dos artigos pré-selecionados através de critérios de inclusão	27
Figura 5 – Artigos classificados de acordo com seus bancos de dados e pesquisa	27
Figura 6 – Cartilha de alerta à presença de lactose nos medicamentos	33
Quadro 1 – Alguns medicamentos que apresentam lactose em sua composição	23
Quadro 2 – Classificação dos artigos selecionados da revisão e suas características	28

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Descrição da coleta por bancos de pesquisas e dados

26

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DECS	Descritores Ciência e Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HBT	Hidrogênio no Ar Expirado
IG	Intestino Grosso
IL	Intolerância à Lactose
LCT	Deficiência Congênita da Lactose
MIP	Medicamentos Isentos de Prescrição
RAM	Reação Adversa à Medicamento
RNA	Ácido Ribonucleico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>15</b>
2.1 TIPOS DE LACTOSE.....	15
2.2 DIFERENÇAS ENTRE INTOLERÂNCIA À LACTOSE E ALERGIA À LACTOSE...	17
2.3 ESTRUTURA MOLECULAR DA LACTOSE .....	19
2.4 PRESENÇA DA LACTOSE NOS MEDICAMENTOS.....	20
2.5 EXCIPIENTES QUE TEM A FUNÇÃO DE DILUENTES EM FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS.....	21
2.6 QUANTO À LEGISLAÇÃO .....	22
2.7 MEDICAMENTOS QUE CONTÉM LACTOSE .....	23
<b>3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....</b>	<b>25</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>26</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hipolactasia é uma doença genética que ocorre, geralmente, em pessoas com predisposição ou por diminuição natural da digestão, sem causa específica e sem sintomas graves, na maior parte dos casos. A intolerância à lactose (IL) é a deficiência de ingerir completamente a lactose, o dissacarídeo do leite, que requer uma hidrólise no intestino delgado pela b-galactosidase, para a sua digestão. A lactose que não foi digerida passa pelo cólon e é fermentada por bactérias, havendo o aumento de ácidos orgânicos, causando gases, bastante flatulência, dor e diarreias frequentes.

A intolerância à lactose é subdividida em três tipos: deficiência congênita, primária e secundária. No corpo, ocorre quando há uma incapacidade parcial ou completa de digerir o carboidrato, pela falta da enzima responsável pela digestão da lactose (TÉO, 2002). É importante, ainda, identificar a diferença entre a intolerância à lactose e alergia à lactose, pois elas se associam. A alergia é uma resposta imunológica ao leite de vaca ou derivados, que provoca alteração intestinal, podendo ocasionar, até mesmo, bronquite ou tosse severa. A intolerância, por sua vez, é um distúrbio digestivo associado à diminuição da produção da lactase e os sintomas variam de acordo com a quantidade de leite ou o agravamento da intolerância no indivíduo (CUNHA *et al.*, 2008).

No Brasil, cerca de 70% da população tem essa deficiência da lactose de leve a grave e vê-se a necessidade de frases de alerta nas bulas dos medicamentos para evitar possíveis reações. Ainda se tratando do cenário nacional, esses medicamentos não possuem frases de alerta sobre o excipiente lactose, diferentemente de vários outros países, em que essa é uma prática comum. Essa é uma preocupação válida, quando se considera que esse diluente ocupa um grande espaço nos medicamentos, em especial, nos comprimidos. Um estudo realizado mostrou que, dentre os 391 medicamentos isentos de prescrição (MIPs) analisados nos meses de abril e maio de 2018, 44% continha lactose, e esse número cresce quando se trata dos comprimidos, perfazendo, aproximadamente, 74% (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018).

As formas farmacêuticas sólidas são classificadas por comprimidos, cápsulas, drágeas, supositórios, grânulos e pós. Os sólidos destacam-se por terem uma maior estabilidade físico-química. Os excipientes ou diluentes são eficazes para assegurar a estabilidade, eficácia e garantir os processos de compressão juntamente com os ingredientes ativos da formulação. Os excipientes ocupam cerca de 70% no comprimido (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018). Além disso, o diluente precisa ter um bom fluxo, ausência de adesão e coesividade com

o princípio ativo. Esse fluxo é importante para não haver incompatibilidade no medicamento e não alterar as características químicas, físicas ou biológicas (BARBOSA, 2017).

A legislação brasileira traz na RDC 47, de 08 de setembro de 2009, o objetivo de melhorar o conteúdo da bula de medicamentos registrados no Brasil, visando a segurança e o uso racional de medicamentos (CRF-SP). Em contrapartida, a RDC 60, de 17 de setembro de 2010, que rege as frases na bula sobre os excipientes, não apresenta a lactose enquanto obrigatoriedade de haver essa alerta (CRF-SP). Nesse cenário, é importante considerar que existem pessoas muito sensíveis, como a hipolactasia secundária decorrente de cirurgia ou de baixa digestão severa nas vilosidades intestinais, o que pode acarretar possíveis gatilhos para a próxima (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018).

A lactose como excipiente começou a se destacar na década de 60, quando foi comprovada a resistência à compressão, boa estabilidade, sabor suave e rápida solubilidade em água, tornando-se uma opção usada frequentemente na indústria farmacêutica. Na indústria, outro produto bem aplicado para uma possível substituição da lactose, pode ser o amido, que também é bastante aplicado como diluente e apresenta boa versatilidade, disponibilidade e por ser bastante renovável (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018).

Nos medicamentos isentos de prescrição, a quantidade da lactose é aproximadamente 400 mg, enquanto a dose mínima para causar efeito é, em média, 12 g. Apesar disso, é relevante tratar que é no acúmulo da lactose sem a digestão completa que surgem as dores intestinais, cólicas e diarreias (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018). Portanto, a utilização de frases de alerta na bula para lactose, como já é devidamente utilizada em outros países, evitaria uma série de desconfortos nos intolerantes ou alérgicos à proteína do leite. Reside, pois, a importância de verificar as possibilidades de substituição de excipientes, fazendo-se uso de alguns que causassem menos reações adversas nos pacientes que fazem parte desse grupo.

Diante dessa contextualização, essa investigação foi embasada por bancos de dados como PubMed e LILACS, com o intuito de demonstrar as reações adversas dos medicamentos que contêm lactose na composição e a importância de realizar a troca do excipiente para a minimização das possíveis reações. Essa pesquisa irá somar aos estudos que visam a alteração dos medicamentos que têm lactose e da necessidade da frase de alerta para intolerantes. Assim, a intenção residiu em verificar os riscos dos medicamentos que contêm lactose em sua composição e na bula; avaliar e identificar a importância da lactose frente à produção de medicamentos; e, por fim, analisar uma possível troca de excipiente.

A falta da informação dessa presença de lactose nas bulas de medicamentos pode acarretar em distúrbios gastrointestinais nos pacientes intolerantes. Por fim, também buscou-se

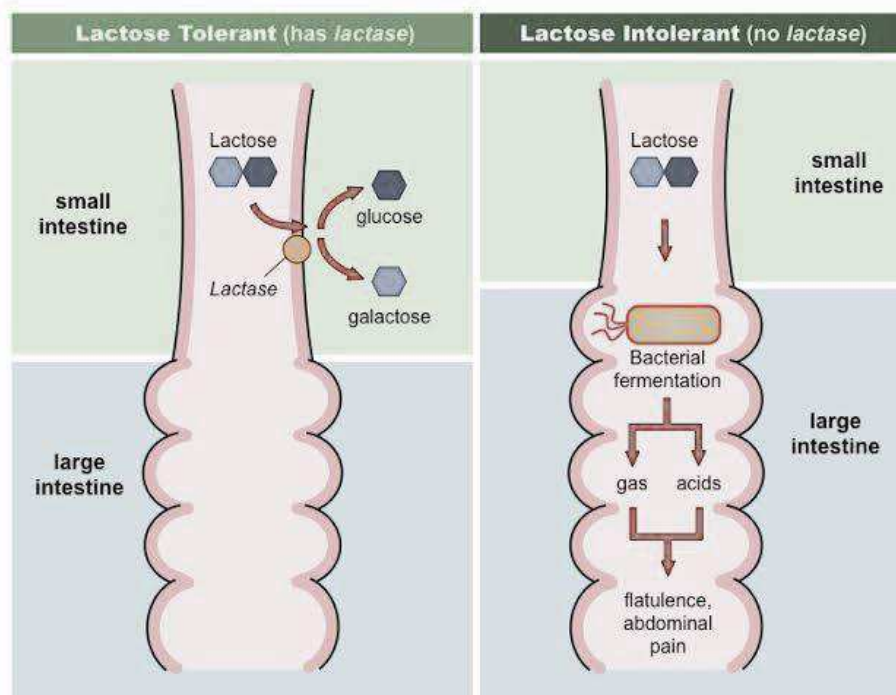
construir uma cartilha como instrumento de intervenção farmacêutica. O trabalho, em sua íntegra, foi dividido em seções. A primeira, se trata dessa introdução, abordando a contextualização inicial e os objetivos da pesquisa. A segunda, traz a base teórica utilizada, debatendo-se sobre os tipos de lactose, a diferenciação entre intolerância e alergia à lactose, a estrutura molecular da lactose, a presença dessa lactose nos medicamentos, os excipientes que tem a função de diluentes em formas farmacêuticas sólidas, o que apregoa a legislação e os medicamentos que contém lactose. Em seguida, a terceira seção apresenta a metodologia traçada. Depois, na quarta seção, são apontados os resultados e discussões. A quinta seção versa sobre as considerações finais, seguidas pelas referências utilizadas.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 TIPOS DE LACTOSE

A lactose é encontrada no leite materno e em alguns mamíferos. Em 100g de leite de vaca, do tipo desnatado, aproximadamente, 5% é de lactose e, em 100g de leite humano, 7% corresponde à lactose. O leite é o primeiro alimento humano e o único por alguns meses de vida. Na faixa da 27<sup>a</sup> a 32<sup>a</sup> semana de gestação os níveis de lactase são baixos, portanto, se o bebê nascer prematuro, há grandes chances de rejeitar o leite, causando desnutrição e diarreia por um período (MAZO; MATTAR, 2010). Na figura abaixo são demonstrados os processos da lactose normal e da deficiência da lactase.

Figura 1 – Demonstração do processo da lactose normal e com deficiência da lactase



Fonte: Ricciardi (2016).

A intolerância à lactose é uma condição clínica caracterizada por sintomas de má absorção da lactose, causada por atividade reduzida ou ausente, podendo ser repentina, passageira ou desde o nascimento. A deficiência da enzima leva à absorção reduzida no trato intestinal, dessa forma, a carga osmótica excessiva aumenta o conteúdo da água no intestino. Nesse processo, a lactose é fermentada pela flora microbiana, causando ácidos graxos de cadeia curta e gás. Os sintomas no indivíduo aparecem quando a porcentagem da atividade da lactase no intestino é inferior a 50%, entretanto, o indivíduo pode conseguir ingerir derivados da



lactose, se combinar com outros medicamentos, na fase clínica leve da doença (MAROTTA *et al.*, 2021).

A deficiência congênita, ou alactasia congênita, é um transtorno que começa desde bebê, em que são incapazes de digerir a lactose do leite produzido pela mãe ou de fórmula (pó). Esse tipo de intolerância acontece através de mutações no gene da deficiência congênita da lactose (LCT), se tratando de uma doença hereditária de herança autossômico recessivo, ocasionando diarreias severas. A intolerância à lactose infantil é um transtorno bastante raro, se fazendo necessário a manipulação do leite sem lactose para evitar demais danos, como a desnutrição (HERMES PARDINI, 2019).

A mais comum é a deficiência ontogenética de lactose em adultos, que ocorre pela diminuição da presença da lactase desde o desmame até a vida adulta, chegando até a 10% da sua atividade. Atualmente, 70% da população adulta é acometida por essa deficiência e, muitos, sequer têm conhecimento disso. Vale salientar, ainda, que é recomendada a diminuição de derivados lácteos, mas não a retirada absoluta da dieta, pois têm muitos nutrientes essenciais, como o cálcio, nutrientes responsáveis pelo crescimento de ossos e contração de músculos (FRANCESCONI, 2016).

Para quem não consome leite, é indicado suplementar cálcio e vitamina D, uma vez que a falta de cálcio pode acarretar doenças, como osteoporose, hipertensão, ovário policístico, câncer de colo de útero, resistência à insulina e obesidade (JACKSON; SAVAIANO, 2001; NICKLAS, 2003; SEGAL *et al.*, 2003). Outras fontes de cálcio de fácil acesso são: brócolis, couve e espinafre, que têm a vantagem de não conter lactose e conter uma alta concentração de cálcio (FRANCESCONI, 2016). Com a fisiologia natural do corpo, a lactase diminui progressivamente durante a infância e a adolescência e as taxas de absorção diminuem com a idade do indivíduo, momento que exige muita cautela na suplementação (PRETTO *et al.*, 2002).

A ausência da alimentação com produtos lácteos pode causar diversas alterações no metabolismo e doenças, pela produção excessiva de substâncias tóxicas, e ausência de vitaminas, pela má absorção. O cálcio está envolvido nos mecanismos de diferenciação celular e apoptose, considerado um fator anticancerígeno, pois liga os sais biliares secundários e ácidos graxos ionizados, que atuam na mucosa gástrica, contribuindo, assim, para a proliferação. Com a falta de derivados do leite é preciso suplementar o cálcio de outras formas (MAROTTA *et al.*, 2021).

A hipolactasia secundária, por sua vez, ocorre quando há diminuição da concentração da lactose por lesão nas vilosidades intestinais. Após eventos como a gastroenterite aguda, fibrose cística, deficiências imunológicas, desnutrição, alergia alimentares ou doença celíaca,

pode-se agredir a região da mucosa, ocasionando a deficiência secundária à lactose. Nessa situação, geralmente, são temporários, durando meses ou até anos (FRANCESCONI, 2016).

No corpo de indivíduos intolerantes à lactose, após a ingestão de derivados de leite, a lactose não será hidrolisada pelo intestino grosso (IG), formando gases e ácidos graxos de cadeia curta. A alta produção desses gases, que é fermentada no IG, causa diversos incômodos, como gases, flatulência e diarreia (TÉO, 2002). No íterim desses debates, um cuidado salta à vista: a diferenciação entre a intolerância à lactose e a alergia à lactose. Esse ponto motivou a construção da próxima subseção.

## 2.2 DIFERENÇAS ENTRE INTOLERÂNCIA À LACTOSE E ALERGIA À LACTOSE

As pessoas intolerantes à lactose tendem a confundir intolerância e alergia, por serem parecidos. Entretanto, há diferenciações. No caso da alergia, não se pode consumir leite nem derivado, pois essa alergia é decorrente da proteína. Em contra partida, a intolerância é referente à dificuldade de digestão do organismo. Alguns dos sintomas comuns entre estas deficiências são a diarreia, as dores abdominais e a flatulência. O vômito, particularmente, é uma característica específica da alergia, resultante, geralmente, em até 1 hora após o consumo (PRAY, 2000).

Em se tratando, especificamente, da intolerância à lactose, os métodos diagnósticos para validar podem ser exame de urina, sangue, hidrogênio expirado e intubação intestinal para analisar as reações do metabolismo e a presença da lactose causadora de flatulências abdominais (CUNHA *et al.*, 2008). Esses métodos somam-se ao diagnóstico realizado na anamnese do paciente, em busca de informações hereditárias, como histórico gestacional e familiar (LIBERAL *et al.*, 2012).

O teste mais comum para a detecção da IL é o teste de hidrogênio no ar expirado (HBT). Esse teste envolve a medição da glicemia em jejum e após a administração da solução que contém a lactose, durante um período de 3 a 6 horas, a cada 15 minutos. É um método barato, de alta sensibilidade, de fácil execução e interpretação. A desvantagem é a duração extensa com mais de 20 medições (MAROTTA *et al.*, 2021).

Outro teste utilizado é o teste rápido de lactose, que precisa de biopsia do duodeno, obtida através da endoscopia digestiva. A análise é realizada na placa de teste que, se for presente, a reação será azul escura. Este é indicado se o HBT tiver dado negativo, apesar de sintomas, ao invés do teste genético (MAROTTA *et al.*, 2021). Além disso, um exemplo de método inovador, é o da biologia molecular, que é baseado na coleta de sangue para extração

de DNA dos leucócitos e na detecção do polimorfismo genético (FARIAS; FAGUNDES NETO, 2004).

O teste da tolerância à lactose envolve a administração oral de 50g de uma solução de lactose e a medição da lactose no sangue em 30 minutos, 60 minutos e 120 minutos. A digestão da lactose causa um aumento na glicemia e, quando não há a digestão, não tem aumento significativo. O resultado de teste falso negativo é de 20% em pacientes normais e pode ocorrer dependendo do tempo do metabolismo (MAROTTA *et al.*, 2021).

O polimorfismo, em alguns estudos, indica a prevalência da falta de absorção da lactose. O teste genético é o mais indicado para crianças menores de 6 anos, sendo realizado por meio do isolamento do DNA do sangue da amostra, que é identificado o polimorfismo, para confirmação após ter verificado a presença em outros testes metodológicos (MAROTTA *et al.*, 2021).

Os alérgicos à proteína do leite não podem consumir derivados do leite, como queijo, requeijão e iogurte, devendo, portanto, manter uma alimentação sem produtos lácteos. Em decorrência disso, pode ocasionar uma falta de cálcio, que pode ser suplementado com outros alimentos ou com suplementação adequada. Os pacientes com hipolactasia podem amenizar os efeitos causados pela IL com enzimas de lactase em comprimidos e em forma líquida para consumir produtos com lactose sem muitos transtornos, como flatulência e diarreia (CUNHA *et al.*, 2008).

As enzimas digestivas têm como objetivo melhorar a qualidade de vida dos intolerantes à lactose, que, associadas a uma alimentação balanceada, conseguem amenizar ou diminuir os efeitos da lactose no corpo do indivíduo deficiente. É recomendado, geralmente, ingerir uma cápsula com água antes de cada refeição com derivados de leite.

Figura 2 – Representação de algumas enzimas digestivas



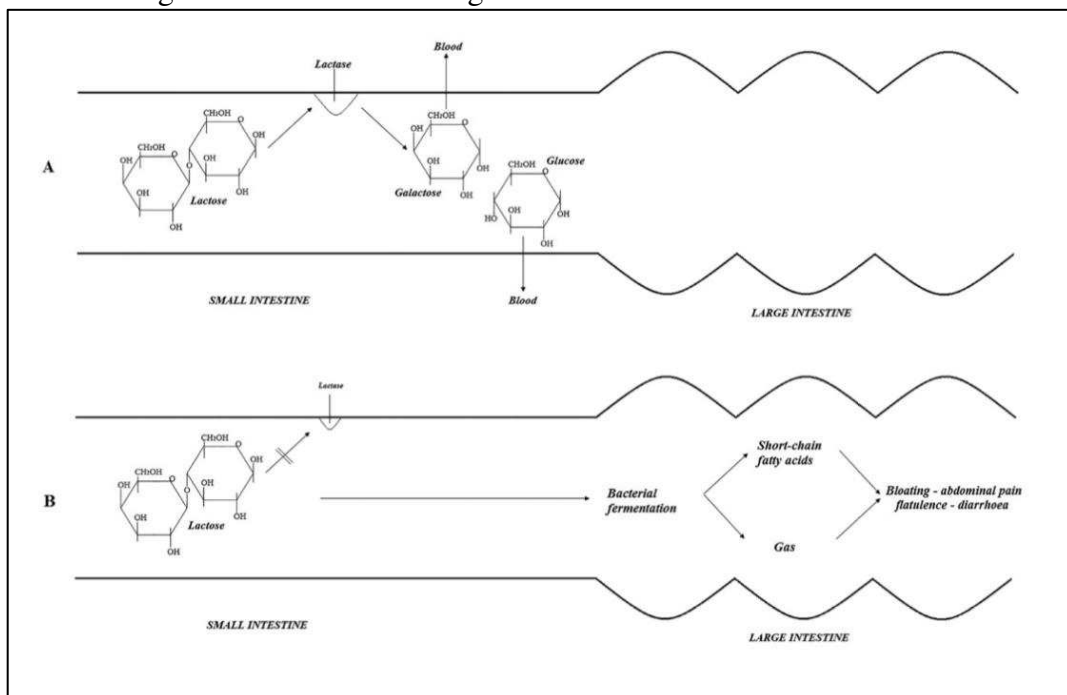
Fonte: Site Pague Menos Comercial (2021).

### 2.3 ESTRUTURA MOLECULAR DA LACTOSE

A molécula da lactose ( $C_{12}H_{22}O_{11}$ ) é um dissacarídeo com moléculas de galactose e glicose unidas pela ligação glicosídica, essencial para formar polissacarídeos. Em relação à posição espacial das moléculas, o oxigênio localiza-se na função acetal no carbono anomérico. Por fim, na lactose ocorre a beta-acetal e, na maltose, resultado direto da junção das glicoses, resulta a alfa-acetal (QNTI). A estrutura inicial da lactose tem peso molecular de 21.500 e, após ser processada, seu peso molecular tem uma redução para 16.000. A estrutura foi denominada nas sequências de cDNA com 1927 aminoácidos e está localizado no cromossomo 2q21<sup>12</sup> (MAZO; MATTAR, 2010).

A lactose é codificada por um gene de 17 exons e codificado no RNA mensageiro e sintetizada a partir da glicose e galactose pela ação da enzima. Assim, a enzima é formada por atividades de galactosiltransferase e em funções regulatórias. As subunidades catalisam a ligação da galactose e glicose, catalisado pela lactase presente na mucosa intestinal. No momento, já foram sequenciados vários polimorfismos de expressão da lactose ou presenças de guanina, mais presentes no Ocidente e, em maioria, em mulheres e nas pessoas nascidas após 1995, do que no início da década 19 (MAROTTA *et al.*, 2021). Os processo de digestão normal e intolerância à lactose são esquematizados abaixo.

Figura 3 – Processos de digestão normal e intolerância à lactose



Fonte: Marotta *et al.* (2021).

A representação em “A” aborda a digestão normal da lactose na presença de lactase, enquanto a representação em “B” assume o esquema de intolerância à lactose devido à deficiência ou ausência de lactase. Frente ao exposto, surge a inquietação da presença dessa lactose nos medicamentos e as suas possíveis reações. Dessa forma, discorre-se, na subseção abaixo, sobre esse excipiente.

#### 2.4 PRESENÇA DA LACTOSE NOS MEDICAMENTOS

Os excipientes farmacêuticos utilizados nos medicamentos, como os conservantes (metilparabeno e propilparabeno) ou edulcorantes (lactose e sorbitol), podem ser responsáveis por diversas reações adversas (RAM). Em pesquisa realizada em bases científicas, pode-se confirmar os riscos dos excipientes encontrados nos medicamentos. A lactose, particularmente, foi um excipiente encontrado no estudo e disponível no mercado brasileiro em duas apresentações conhecidas: na base de bromazepam e dipirona associada à butilescopolamina. A substância é bastante utilizada como diluente nas formas farmacêuticas sólidas e, quanto à sensibilidade dos pacientes a esses medicamentos, depende da gravidade de cada metabolismo, podendo apresentar flatulências, vômitos e diarreia (FRANCELINO *et al.*, 2008).

As formas farmacêuticas sólidas são boas de administrar, apresentam boa precisão, excelente estabilidade e boa aceitação entre os pacientes. São constituídos, principalmente, por sólidos acumulados, grânulos, drágeas e pastilhas, sendo o mais comum na indústria farmacêutica, o comprimido, com aproximadamente 43%. Os princípios ativos utilizados nos comprimidos, em sua maioria, não apresentam boa compressibilidade, necessitando, portanto, de diluentes/excipientes para sofrer as agressões mecânicas e acarretar na funcionalidade do comprimido, ocupando uma grande porcentagem do medicamento (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018).

Os edulcorantes são de origem doce e responsáveis por mascarar o sabor desagradável das substâncias. As indústrias farmacêuticas usam a junção dos edulcorantes, permitindo melhor adesão ao tratamento. A lactose, como edulcorante, sofre hidrólise pela reação catalisadora da enzima lactase, na qual é produzida pelos enterócitos e forma glicose e galactose. Alérgicos à proteínas do leite, normalmente, não têm RAM à lactose pura, porém, para pessoas intolerantes à lactose, exige-se um pouco mais de cautela ao comprar medicamentos (ARAÚJO; BORIN, 2012).

Foi analisada a presença nos MIP, nos laxantes e antidiarreicos, em que todos continham a lactose, o que ocorreu, também, com a maioria dos anti-inflamatórios, antialérgicos,

antiespasmódicos e antiparasitários. De acordo com a categoria dos medicamentos, os similares ocuparam a maioria, sendo 45% em relação aos demais. Os medicamentos específicos, por sua vez, continham 20,59% e, o de genérico e de referência, atrás, com 16,47% e 11,76%, respectivamente, de presença de lactose (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018).

No entanto, a lactose não é um excipiente inerte, mesmo apresentando baixa reatividade. A lactose é um carboidrato redutor que, em estado sólido, pode ser preparado em diversas formas (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018). A seguir, são apresentados os excipientes em razão da função de diluentes em formas farmacêuticas sólidas, ensejando a construção dessa base teórica.

## 2.5 EXCIPIENTES QUE TEM A FUNÇÃO DE DILUENTES EM FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

O amido é um carboidrato comum na natureza, em formato de grânulos, com formatos diferentes, dependendo da sua botânica. Além disso, é bastante complexo e formado por resíduos de glicose, unidos por ligações glicosídicas b-1,4 e b-1,6, com semelhanças ao carboidrato lactose. O amido é subdividido entre a amilase e a amilopectina, em que ambas utilizam a ligação glicosídica. As amilases são utilizadas na indústria de alimentos para a transformação do amido em açúcar (maltose) e com características que facilitam o processamento, fornecem textura e serve como espessante. São utilizados de forma naturais ou, também, processados e modificados (FRANCO *et al.*, 2001).

Na indústria farmacêutica, o amido é utilizado de várias fontes, como o milho, batata, mandioca e trigo. O mais presente nos comprimidos é o amido de milho, com as características de preenchimento, propriedades desagregantes, aglutinantes e quimicamente inertes. Os atributos de compressibilidade, fluxo e solubilidade, ligante e desagregante podem ser alterados de acordo com o desejado, através de modificações físicas e químicas, como a gelatinização. Com a gelatinização é possível alterar a ordem molecular no interior do amido, tornando as substâncias hidrossolúvel e lipossolúvel, por exemplo. Os amidos podem ser utilizados com várias substâncias ativas e excipientes para preparação de produtos farmacêuticos (DAUDT, 2012).

Há também o pinhão, conhecido por ser boa fonte de carboidrato, em especial, o amido, presente em maior proporção na semente. Para fazer uso do amido do pinhão, é preciso manejar a água como solvente de extração, sem adição de substâncias químicas e custo benefício para utilização na indústria farmacêutica. A casca do pinhão possui componentes fenólicos que, se

comprovados, podem garantir propriedades de proteção do fármaco ativo a processos antioxidantes (DAUDT, 2012).

Os excipientes podem ser considerados em grandes grupos. O primeiro é de excipientes tecnológicos, ou seja, compostos que são adicionados ao amido ou lactose para melhorar as características de compressibilidade ou facilitar a cadência dos fármacos. Essa alteração é, praticamente, obrigatória nas fórmulas. O segundo se trata do grupo dos excipientes que são adicionados aleatoriamente, com função específica, como o uso de absorventes ou tampões, com objetivo de melhorar adesão ao tratamento, tornando-o mais agradável (DAUDT, 2012).

Outra opção de formulação oral de dosagem sólidas é o diluente de silicato de magnésio, mais conhecido como Talco  $Mg^6(Si^2O^5)^4(OH)$ , que é termicamente estável até 400°C e amplamente usado em comprimidos, em especial, como retardante nos medicamentos de liberação prolongada, por ser um agente antiagregante e lubrificante de cápsulas. O excipiente também é utilizado para clarificar líquidos, como nos alimentos e cosméticos, principalmente, por ser bastante lubrificante (KIBBE, 2000).

O talco é um material mineral hidropolissilicato com quantidades em alumínio e ferro na forma hidratada e purificada, bastante fina, em cor branco-acinzentado, inodoro e cristalino, sendo facilmente aderido a pele e o toque. O material é estável e pode ser esterilizado a 160°C por, no mínimo, 1 hora, ou também, por exposição ao óxido de etileno ou irradiação gama. O talco não é absorvido sistematicamente após a ingestão oral, portanto, não é um material tóxico. Apesar disso, na via nasal, o excesso de talco pode causar granulomas nos tecidos e no pulmão. O mesmo também apresenta diversas incompatibilidades, como presente nos compostos de amônio quaternário (KIBBE, 2000). A seguir, verifica-se as normativas a respeito da necessidade de informação quanto aos medicamentos.

## 2.6 QUANTO À LEGISLAÇÃO

A legislação brasileira, na RDC 47, de 08 de setembro de 2009, tem como objetivo melhorar o conteúdo das bulas de todos os medicamentos registrados e notificados no Anvisa, resultando, assim, em melhorias no acesso à informação correta para uso racional de medicamentos (CRF-SP).

Segundo o artigo 21, a Anvisa permite o direito de exigir alteração nos textos da bula, assim que for necessário, por razões científicas ou de farmacovigilância, para aumentar a segurança dos medicamentos. Para os medicamentos genéricos e similares também são permitidas alterações nos textos da bula, através de petições de alteração de pós-registo (CRF-

SP). Segundo o artigo 31, as bulas dos medicamentos devem conter conteúdo atualizado no mercado, conforme o bulário eletrônico e obedecendo essa resolução (CRF-SP).

A resolução RDC 60º, de 17 de setembro de 2010, possui o objetivo de inserir frases de alerta na bula e nos rótulos dos medicamentos registrados e notificados na Anvisa e os medicamentos manipulados em farmácia, visando a segurança e o uso racional dos medicamentos. A legislação rege as substâncias que necessitam de frases de alerta em medicamentos, sejam como princípio ativo ou diluente. Os medicamentos que, na composição, exijam frase de alerta, deverão ser apresentadas na bula e no rótulo, de acordo com o anexo da resolução: a frase de alerta em negrito e com tamanho nunca inferior (BRASIL, 2010). Resta, por fim, tratar que não existe obrigatoriedade em se tratando dessa lactose, dificultando a identificação dos medicamentos que contém.

## 2.7 MEDICAMENTOS QUE CONTÉM LACTOSE

No Brasil, atualmente, não existe uma lista completa de medicamentos que contém lactose, o que poderia facilitar bastante na hora de escolher o medicamento certo. Entretanto, é possível verificar alguns exemplos de medicamentos que na bula contém o excipiente, que pode causar diversas reações adversas: Buscopan Composto em comprimido revestido; Neosaldina em drágeas, Plasil comprimido, Floratil cápsulas, Feldene, Labirin, losartana, Hidroclorotiazida, Fostair e bromazepam. Estes são apresentados no quadro abaixo.

Quadro 1 – Alguns medicamentos que apresentam lactose em sua composição

MEDICAMENTO	EXCIPIENTES
Buscopan Composto comprimido	Dióxido de silício, povidona, lactose monoidratada, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, álcool etílico, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, simeticona, álcool isopropílico, água purificada.
Neosaldina Drágeas	Amido de milho, carbonato de cálcio, carmelose, celulose microcristalina, cera branca e de carnaúba, dióxido de silício, estearato de magnésio, goma arábica, lactose, metilparabeno, povidona, propilparabeno, sacarose, talco, corantes,
Plasil comprimido	Estearato de magnésio, amido de milho seco e lactose anidra.
Floratil comprimido	Estearato de magnésio, lactose e sacarose.
Feldene comprimido	Lactose monoidratada, hiprolose, celulose microcristalina e estearil fumarato de sódio.
Labirin comprimido	Lactose, amido, polivinilpirrolidona K30, fosfato tricálcio, dióxido de silício coloidal, estereato de magnésio, croscarmelose sódica.
Losartana Potássia comprimido	Lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio,



	óleo vegetal hidrogenado, hipromelose, macrogel e dióxido de titânio.
Hidroclorotiazida comprimido	Lactose monoidratada, amido de milho, amido de milho pré-gelatinizado e estearato de magnésio.
Fostair comprimido	Lactose monoidratada e estearato de magnésio.
Bromazepam comprimido	Corante alumínio laca vermelho eritrosina, celulose microcristalina, lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio, amido e croscarmelose sódica

Fonte: Elaboração própria (2021).

### 3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

Essa pesquisa é caracterizada por ser uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, cuja elaboração da mesma se deu a partir de pesquisas em artigos publicados em revistas científicas, dissertações, teses, sites conceituados sobre o assunto e bancos de pesquisa e dados. Por ser uma revisão narrativa, não necessitou ser direcionada à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

A pesquisa apresenta informações relevantes para o conhecimento da sociedade sobre as principais reações adversas desencadeadas pela presença de lactose em medicamentos. Instatar, ainda, que se almeja encaminhar, posteriormente, para apreciação em revistas científicas, com os devidos créditos aos pesquisadores integrantes associados.

A busca dos artigos foi realizada a partir de revisão de obras indexadas nas bases de dados eletrônicas: *Google Scholar*, *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, *Pub Med*, *Literatura Latino - Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS)*.

A escolha dos artigos foi realizada nos meses de agosto, setembro e outubro de 2021, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: produções científicas disponíveis em textos completos sobre a temática “presença de lactose em medicamentos e suas possíveis reações adversas”, em relação às produções científicas disponíveis em forma de artigo original, produções científicas disponíveis gratuitamente e em língua portuguesa.

Foram excluídas as publicações que não abordavam a temática da pesquisa. Além disso, excluíram-se trabalhos incompletos, cartas ao editor, anais de congressos, artigos nas línguas inglesa e espanhola e demais pesquisas que foram publicadas até o ano de 2009.

O rastreio dos artigos científicos foi realizado utilizando os Descritores Ciência e Saúde (DeCS): “intolerância” “lactose”, “medicamentos”, “reações”, “riscos”. Os dados foram coletados pelos filtros automáticos e alterados para o recorte temporal de 2010 a 2020, idioma português, textos completos, títulos correspondentes ao projeto, assim como, resumos sobre a pesquisa e utilizados dados secundários e devidamente referenciados, segundo às normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

A pesquisa dos bancos de dados e pesquisa utilizou as seguintes combinações: “lactose” e “intolerância” (1), “lactose” e “medicamentos” (2), “lactose” e “reações” “adversas” (3) e “lactose” e “riscos” (4). A seguir, são apresentados e discutidos os dados coletados.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca inicial nos bancos de pesquisas e dados resultou em 28.792 artigos. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos, nos filtros, 9.956 artigos que não correspondiam aos anos de 2010 à Dezembro de 2021 e ao idioma Português-Brasil. Este processo resultou em 234 artigos na pré-seleção que coincidiam com o tema buscado e artigos completos, excluídos os artigos que fugiam da temática, como em quesito nutricional e pecuária. Segue a ordem: *Scholar Google* (221), *Lilacs* (11), *PubMed* (2) e *Scielo* (1).

Esses trabalhos foram pesquisados de acordo com os descritores cadastrados nos Decs. Para suprir todos os objetivos dessa revisão, a primeira combinação, “lactose” e “intolerância”, resultou em 8.354, com os filtros, 5.008, e a pré-seleção resultou em 62 publicações entre bases de pesquisa e dados. A segunda combinação, “lactose” e “medicamentos”, tratou de 11.692 publicações, com os filtros, 6.913, e a pré-seleção, 73 publicações. A terceira combinação, “riscos” e “lactose”, 4.811, com os filtros, 3.917, e a pré-seleção, 34. A quarta combinação, “reações” e “intolerância à lactose”, 3944, com os filtros, 2962, e a pré-seleção, 63 artigos. Abaixo está a distribuição.

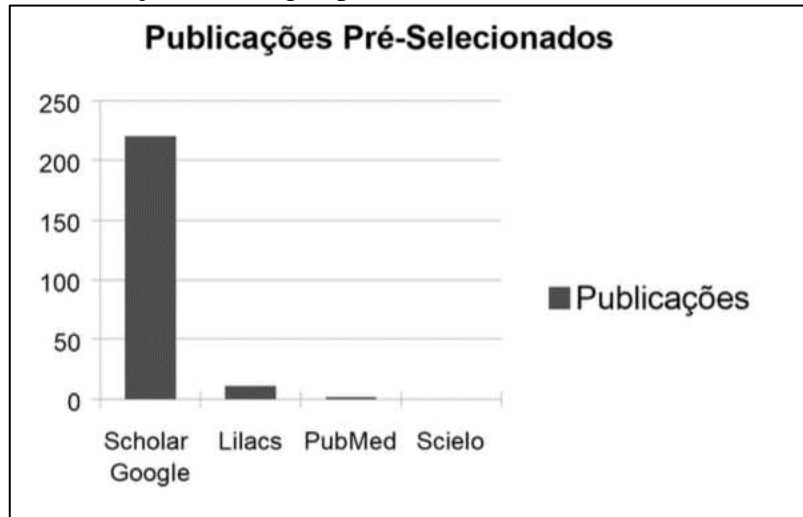
Tabela 1 – Descrição da coleta por bancos de pesquisas e dados

<b>Descritores: “Lactose” e “intolerância”</b>				
Plataforma	<i>Scholar Google</i>	<i>PubMed</i>	<i>Scielo</i>	<i>Lilacs</i>
Total	8.120	48	49	128
Filtro	4.970	4	7	27
Pré-seleção	56	2	1	7
<b>Descritores “lactose” e “medicamentos”</b>				
Plataforma	<i>Scholar Google</i>	<i>PubMed</i>	<i>Scielo</i>	<i>Lilacs</i>
Total	11.600	3	49	40
Filtro	6.900	0	7	6
Pré-seleção	71	0	0	2
<b>Descritores “riscos” e “lactose”</b>				
Plataforma	<i>Scholar Google</i>	<i>PubMed</i>	<i>Scielo</i>	<i>Lilacs</i>
Total	4.800	1	1	9
Filtro	3910	1	0	6
Pré-seleção	33	0	0	1
<b>Descritores “reações” e “intolerância à lactose”</b>				
Plataforma	<i>Scholar Google</i>	<i>PubMed</i>	<i>Scielo</i>	<i>Lilacs</i>
Total	3.940	0	0	4
Filtro	2.960	0	0	2
Pré-seleção	61	0	0	1

Fonte: Elaboração própria (2021).

Os artigos pré-selecionados que atendiam aos critérios de inclusão, foram identificados em 3 bases de dados (*Scielo, PubMed e Lilacs*) e a base de pesquisa (*Scholar Google*), conforme a figura 4.

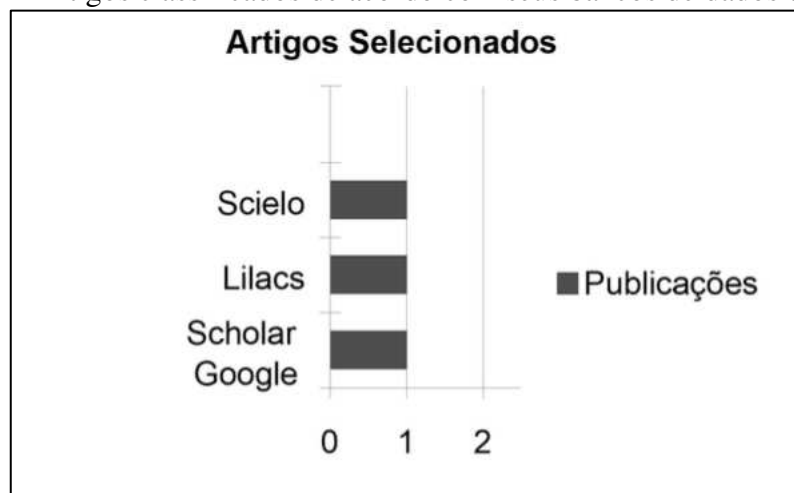
Figura 4 – Classificação dos artigos pré-selecionados através de critérios de inclusão



Fonte: Elaboração própria (2021).

As publicações pré-selecionadas ainda passaram pelo processo de artigos repetidos, totalizando 152. Esses artigos foram analisados e verificados na modalidade gratuita, em artigos completos que se adequavam aos interesses dessa revisão. Os artigos selecionados foram, ao fim, 3 publicações de banco de dados e pesquisa, como consta na figura 5.

Figura 5 – Artigos classificados de acordo com seus bancos de dados e pesquisa



Fonte: Elaboração própria (2021).

Os 3 artigos selecionados correspondem ao idioma português, texto completo e anos de 2010, 2017 e 2018, com os seguintes títulos: “Fatores Desencadeantes da intolerância à lactose:

metabolismo enzimático, diagnóstico e tratamento”, “Presença de lactose em medicamentos isentos de prescrição” e “Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular”. Abaixo, condensam-se as informações mais relevantes dessas pesquisas.

Quadro 2 – Classificação dos artigos selecionados da revisão e suas características

AUTORES	TÍTULO/ ANO	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
<b>Mattar; Mazo.</b>	Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular/ 2010.	Artigo de Revisão a partir do <i>Scholar google e Scielo</i> , usando as seguintes palavras chaves: intolerância à lactose, fatores de lactose, epidemiologia e biologia molecular.	No artigo foi apresentado os métodos de diagnóstico para manter uma rotina normal, consumindo alguns derivados do leite. O teste de tolerância que é a avaliação dos sintomas e o teste respiratório de hidrogênio expirado, ao qual tem alta sensibilidade.	No ser humano, pode ocasionar ma absorção pela diminuição da atividade enzimática, os sintomas incluem dor abdominal, flatulência, diarreia e vômitos, que tem como tratamento evitar o leite e produtos lácteos e suplementar o cálcio de acordo com o paciente.
<b>Barrientos; Teixeira; Araújo.</b>	Presença de lactose em medicamentos isentos de prescrição/ 2018.	Estudo descritivo com abordagem quantitativa, a partir do <i>Lilacs</i> , com as seguintes palavras: intolerância à lactose, excipientes e medicamentos sem prescrição.	Dentre os estudos dos artigos selecionados, 44% dos MIPs continham lactose, os comprimidos foram os que tinham mais predominância, em seguida os comprimidos revestidos, cápsulas duras. Drágea e cápsulas. No comprimido foi encontrado até 73% de lactose no conteúdo.	As formas farmacêuticas sólidas são meios de administração de medicamentos. São apresentados com sólidos aglomerações, cápsulas e drágeas. Os medicamentos que não necessitam de prescrição necessitam uma atenção especial, além do princípio ativo, pois o excipiente ocupa grande

				espaço no medicamento, podendo ocasionar reações adversas.
<b>Zychar; Oliveira</b>	Fatores Desencadeantes da intolerância à lactose: metabolismo enzimático, diagnóstico e tratamento/ 2018.	Artigo de Revisão com abordagem quantitativa, a partir do <i>Scholar google</i> e <i>Atas de Ciência da saúde</i> , com as seguintes palavras chaves: gene LCT, intolerância, lactase, lactose, leite.	O leite apesar de causar intolerância por uma porção significativa da população é recomendado pelo Ministério da Saúde diariamente, por possuir níveis de cálcio. A IL é dividida em: Hipolactasia, intolerância congênita à lactose e secundária.	O líquido do leite é bastante recomendado pelo órgão de saúde para manter níveis de cálcio, o mesmo conta com o carboidrato lactose, rico em proteínas, composto por b-lactoalbumina e lactoglobulina. Os indivíduos que contêm IL têm deficiência na absorção acarretando aumento local de água e fezes amolecidas.

Fonte: Elaboração própria (2021).

A conjuntura dessa revisão bibliográfica foi realizada a partir dos dados científicos desses 3 artigos. É importante, antes de adentrar à discussão a respeito das reações adversas dos medicamentos que contêm lactose na composição e a importância de fazer a troca do excipiente com o fim de minimização das possíveis reações, perceber como estão estruturados esses três trabalhos, no que podem corroborar, em quais pontos se complementam e se há informações divergentes que podem ser melhor debatidas.

O primeiro trabalho, *Intolerância à Lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular* (MATTAR; MAZO, 2010), tem por fim realizar uma revisão bibliográfica a respeito da intolerância à lactose e se deu no âmbito do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O trabalho apresenta a conceituação de hipolactasia primária, na provação de sintomas de intolerância à lactose, debate a intensidade desses sintomas, bem como trata do diagnóstico, que pode ser feito através de um teste de tolerância. Além disso, também é apresentada a possibilidade de um exame genético como meio

para diagnosticar, a saber, é mais confortável para o intolerante.

O segundo trabalho, em seu lado, intitulado *Presença de Lactose em Medicamentos Isentos de Prescrição* (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018), teve por finalidade desenvolver uma pesquisa sobre lactose nessa condição de excipiente nos medicamentos isentos de prescrição. Depois de analisados 391 medicamentos, constataram a presença de lactose em 43,48% destes, com uma frequência mais acentuada nos comprimidos revestidos. O estudo ainda inferiu que, das 88 marcas analisadas, 30 continham mais de 50% dos seus produtos com lactose, evidenciando a necessidade de pesquisas nesse campo e a importância da inclusão na embalagem desses medicamentos da frase de alerta sobre a presença da lactose.

Por fim, o terceiro trabalho, por título, *Fatores Desencadeantes da Intolerância à Lactose: metabolismo enzimático, diagnóstico e tratamento* (ZYCHAR; OLIVEIRA, 2018), tratou de uma revisão da literatura a respeito da intolerância à lactose. Os resultados dessas autoras demonstraram que a intolerância à lactose é manifestada pela ineficiência metabólica nessa produção da lactase, pela alteração na expressão gênica, merecendo estudos mais aprofundados a respeito, tanto do diagnóstico, quanto do tratamento adequado. A pesquisa das autoras se deu com base em 15 artigos e 7 livros sobre a respectiva temática.

De modo geral, os trabalhos direcionados a este campo, enfatizam o que é essa intolerância, qual o método diagnóstico, em que residem as possibilidades de tratamento, como estão presentes nos medicamentos, em qual porcentagem, mas não apontam, necessariamente, estratégias que podem ser adotadas para a resolução dessa problemática. Infere-se, ainda, que as pesquisas partem de um teor teórico, não analisando, com maiores detalhes, o quantitativo desses medicamentos. Dessa maneira, o caráter dessa pesquisa é ressaltado tanto pela análise de medicamentos com seus respectivos excipientes, oportunizando uma visão destes, quanto pela construção de possíveis alternativas para as advertências nas embalagens dos medicamentos que contenham lactose. As discussões aqui tratadas buscam somar cientificamente nesse campo.

Inicialmente, é importante tratar a visão de Barrientos, Teixeira e Araújo (2018, p. 337), segundo os quais “[...] as formas farmacêuticas sólidas são práticas de administrar, apresentam dosagem precisa e excelente estabilidade. São apresentadas, principalmente, como sólidos aglomerados, destacando-se os comprimidos, as cápsulas, as pastilhas”. Destes, sabe-se que o maior destaque da indústria farmacêutica está para os comprimidos. Em razão da maior parte desses princípios ativos não conseguir sofrer compressão, é necessário fazer uso de excipientes, que são ingredientes inativos que são agregados, de modo intencional, para estabilizar essa forma farmacêutica. A situação problemática reside, exatamente, no fato da introdução da

lactose enquanto excipiente.

Como observado em Zychar e Oliveira (2018), essa introdução se deu por volta de 1960, com um aumento considerável em razão da excelência na estabilização, por promover a resistência ao esmagamento, ser disponível, ter uma relação de custo-benefício vantajosa, além do saber suave. Esses são verdadeiros motivadores para a inclusão da lactose enquanto excipiente sólido. Como tratado, a legislação brasileira atua na determinação dessa descrição qualitativa dos excipientes na bula dos medicamentos, bem como as frases de alerta, entretanto, não trata da presença da lactose. Por essa razão, “[...] a quantidade de lactose por unidade posológica de medicamento não é apresentada” (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018, p. 337). Além disso, não há frases de alerta.

No ínterim das discussões traçadas pelos autores, percebe-se também outra implicação: os problemas da automedicação, com uma prevalência brasileira média de 16%, sendo, destas pessoas que se automedicam, 65,5% com medicamentos isentos de prescrição (ZYHCAR; OLIVEIRA, 2018; BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018; MATTAR; MAZO, 2010). É importante abordar que existem critérios para essa inclusão dos fármacos como isentos de prescrição, abrangendo desde o seu baixo potencial de risco até a não dependência que possa gerar. Questionam-se, portanto, sobre os riscos que o consumo desses medicamentos que contém lactose e não apresentam uma frase de alerta seja efetuado por parte de indivíduos com intolerância à lactose, em razão da hipolactasia.

Os três estudos analisados apresentam a conceituação do termo, enquanto a diminuição da ação enzimática da lactase, e denotam as decorrências, tratando da hipolactasia primária, secundária e congênita, sendo esta última mais rara e fatal. Vale salientar que não há como efetuar uma categorização da quantidade de lactose que pode ser ingerida por cada paciente, pela variabilidade sintomática. De toda forma, constatando-se essa presença de lactose como excipiente nos medicamentos, é preciso pensar em estratégias para mitigação dos respectivos riscos (ZYHCAR; OLIVEIRA, 2018; BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018; MATTAR; MAZO, 2010).

A pesquisa realizada por Barrientos, Teixeira e Araújo (2018, p. 339), na análise de 391 medicamentos, demonstrou que 170 destes continham lactose nos excipientes, sendo que “[...] os comprimidos foram os mais frequentes (42,94%), seguidos dos comprimidos revestidos (36,47%) e, considerando a frequência dentro de cada forma farmacêutica, mais de 70% das cápsulas e mais de metade das drágeas continham lactose”. Os autores também puderam concluir que, dentre os medicamentos analisados, todos os antidiarreicos e os laxantes continham lactose, seguidos pelos antialérgicos, antiespasmódicos, anti-inflamatórios,



antiflatulentos, antiparasitários e colagogos (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018). Destaca-se, ainda, que a presença de lactose foi maior nos medicamentos similares do que nos específicos, assumindo, respectivamente, 44,12% e 20,59%.

Dessa maneira, assume-se que a lactose está visivelmente mais presente na forma de comprimidos, na categoria dos similares. Os três estudos confirmam essa presença da lactose em vários medicamentos, das mais variadas marcas. Por essa razão, é ainda mais evidente a necessidade de existir preocupação com os possíveis efeitos desses medicamentos. A própria coleta de dados denotou essa lacuna nos estudos a respeito da lactose nesses medicamentos. Adentrando às poucas pesquisas dessa categoria, percebe-se um ponto curioso: dentre as drogas que podem causar diarreia, por exemplo, está a lactose que, por sua vez, condicionadas aos medicamentos para o tratamento desse distúrbio, pode manter os sintomas ao lugar de mitigá-los (MATTAR; MAZO, 2010).

Os efeitos da presença dessa lactose nos medicamentos, podem ser variados, não existindo, portanto, uma dose mínima. Um estudo realizado por Olds (2013) demonstrou que, dos 20 indivíduos investigados, 75% apresentaram sintomas com a ingestão de 12g ou menos de lactose. Apesar disso, existem estudos divergentes, como o de Kuokkanen (2013), em que, dos 30 investigados, não houveram diferenças significativas quando da ingestão de 15g. Pesquisas com esses resultados geraram discussões sobre a temática, se configurando como um argumento para a não inclusão de uma frase de alerta sobre a lactose nos medicamentos, resguardados no fato das formas farmacêuticas sólidas não apresentarem um número superior a 400mg de lactose por unidade.

Neste diapasão, frente aos possíveis riscos, a considerar que cada indivíduo é singular no que se trata dos sintomas, alguns países defendem essa adoção de uma frase de alerta. O Brasil, particularmente, regulamenta a inclusão para os alimentos, gerando obrigatoriedade quando constatada mais de 100mg de lactose para cada 100g ou 100mL do referido produto. Esse é um ponto intrigante, quando se considera que é uma porcentagem bastante inferior à presença dessa lactose nos medicamentos. Nessa linha, é fundamental que se criem estratégias para fomentar essa necessidade de uma frase de alerta, sobretudo, quando tratando do direito do consumidor a respeito daquilo que ele adquire. O caminho para a qualidade de vida está sempre baseado na prevenção e não na reparação de danos, logo, é possível, por meio desse aviso, evitar que sejam agravadas as sintomatologias que podem advir dessa absorção da lactose, muito embora, baixa.

Há que se considerar os indivíduos com uma maior sensibilidade à lactose, ou mesmo, que estão em processos cirúrgicos ou com quaisquer doenças do trato intestinal. É fundamental

se pensar nas pessoas que utilizam medicamentos de forma restritiva, em razão da hipersensibilidade, ou mesmo, nas pessoas idosas, que tem sua capacidade de absorção da lactose reduzida, além das várias comorbidades. Considerando-se, por exemplo, um indivíduo idoso que ingira cerca de 10 comprimidos por dia, é válido pensar na soma dessa lactose presente nos medicamentos. Essa somatória também pode ser acrescida ao pensar nos alimentos consumidos no dia.

Esses pontos podem servir como justificativas para essa inclusão da frase de alerta a respeito da presença de lactose nos medicamentos, pois, apesar de possuir baixa reatividade, pode trazer algumas consequências. Com base nisso, essa empreitada investigativa resultou em um folder que deve atuar como um instrumento de intervenção farmacêutica. O Folder (Figura 6) denota o que é a intolerância à lactose, quais os sintomas e faz uma alerta sobre a presença da lactose nos medicamentos, evidenciando a necessidade de serem incluídas frases de alerta nestes.

Figura 6 – Folder de alerta à presença de lactose nos medicamentos

**CEM FACENE/RN**

**Faculdade Nova Esperança de Mossoró**  
De olho no futuro

**INTOLERÂNCIA A LACTOSE:**

**Tudo o que você precisa saber.**

**Izzis Ravânia Pereira Barboza**

**O que é Intolerância à Lactose?**

Intolerância a lactose é a deficiência da enzima lactase no trato intestinal, sendo uma doença genética geralmente em pessoas com predisposição ou a diminuição natural da atividade da lactase.

**SINTOMAS**

O alimento ao chegar no intestino sofre baixa digestão devido a deficiência da lactase, formando gases e líquidos, causando flatulência, dor abdominal, diarreia e vômitos.

**Lactose nos medicamentos:**

A lactose é usado como excipiente e muito utilizada em diversas formas farmacêuticas, por ter boa solubilidade, boa compressão, sabor suave e bom custo benefício. É válido, entretanto, que se insiram frases de alerta nesses medicamentos.

Fonte: Elaboração própria (2021).

Certamente, esse é apenas um primeiro passo para fomentar iniciativas que defendam a inclusão dessas frases de alerta, a saber, essa presença da lactose é difícil de ser percebida até mesmo por médicos. Então, diante da prevalência da hipolactasia, é ainda mais difícil para o paciente identificar essa sua presença, seja porque não conseguem acessar as bulas – considere-se, neste ponto, as caixas lacradas e os medicamentos vendidos de forma avulsa, sem contê-las – ou, ainda, quando essa lactose está disposta em “[...] associações patenteadas, como o Ludipress®, o Microcelac®, o Starlac® e o Cellactose®” (BARRIENTOS; TEIXEIRA; ARAÚJO, 2018, p. 342). Dessa forma, é evidente a necessidade de regulamentação no que tange a inclusão dessas frases nos medicamentos.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em razão de ser uma temática ainda muito incipiente no cenário nacional, as conclusões não são muito terminantes. Ao longo da construção desse trabalho, foi apresentada a hipolactasia enquanto uma doença genética, normalmente, em pessoas com predisposição ou mesmo por diminuição natural da digestão, sem uma causa específica. Também foram debatidos os tipos dessa hipolactasia, adentrando à primária, secundária e congênita. Nesse mesmo percurso, foram tratadas as diferenças entre intolerância e alergia à lactose, sendo abordado que, no caso de alergia, não se pode consumir leite, nem seus derivados, haja vista, decorre da proteína.

Debatida essa diferença, o estudo se concentrou nos métodos diagnósticos para a validação da intolerância à lactose, que pode ser exame de urina, sangue, hidrogênio expirado e intubação intestinal, analisando-se as reações do metabolismo e a presença da lactose causadora de flatulências abdominais. Debate-se, ainda, sobre o método da biologia molecular, que é baseado na coleta de sangue para extrair DNA dos leucócitos e detectar o polimorfismo genético. Ainda foi apresentada a estrutura molecular da lactose,  $C_{12}H_{22}O_{11}$ , que se trata de um dissacarídeo com moléculas de galactose e glicose devidamente unidas pela ligação glicosídica. Estes pontos foram essenciais para demonstrar o que é, quais os sintomas e como diagnosticar os casos.

Certamente, a quantidade de lactose ingerida por meio desses medicamentos é pequena, entretanto, é relevante que se considere a possibilidade de desencadeamento de crises intestinais mais graves, sobretudo, para os indivíduos que têm uma maior sensibilidade. Percebeu-se, também, que, por vezes, esses medicamentos são combinados à uma ingestão diária de lactose presente nos alimentos. Assim, se faz essencial uma maior transparência dessa inclusão nos medicamentos. É importante tratar que se consideram atendidos os objetivos dessa pesquisa, uma vez foram verificados os riscos desses medicamentos que contém lactose em sua composição, bem como avaliada a importância dessa lactose frente à produção de medicamentos, as possibilidades de troca de excipiente e, em caso de não existir essa possibilidade, da inclusão de uma frase de alerta.

Conclui-se, ainda, que existe uma dificuldade perceptível e limitadora em obter as informações respectivas dos medicamentos, uma vez que, por vezes, não existe acesso às bulas, o que também dificultou a construção da pesquisa. De forma geral, percebeu-se que a presença dessa lactose nos medicamentos é alta, em razão da boa solubilidade, boa compressão, o sabor,

que é suave, e o seu custo benefício. Assim, infere-se que a solução primária seria a inclusão de frases de alerta nas embalagens dos medicamentos que contivessem lactose como excipiente. Quanto às proposições de estudos futuros, seria o aumento do número de medicamentos analisados e a construção de uma relação destes medicamentos e seu percentual de lactose.

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A.C.F.; BORIN, M. F. **Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos**. Brasília, 2012. Disponível em: <<<https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v49n4a06.pdf>>>. Acesso em: 12 mar. 2021.
- BARBOSA, P. A. E. Avaliação da funcionalidade dos excipientes de cápsulas de furosemida manipuladas nas farmácias de Manaus/AM. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -Universidade Federal do Amazonas. 2017. Disponível em: <<<https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/6057/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Pablo%20Barbosa.pdf>>>. Acesso em: 15 nov. 2021.
- BARRIENTOS, M. O.; TEIXEIRA, F. C. F.; ARAÚJO, R. P. C. **Presença de lactose em medicamentos isentos de prescrição**. Salvador, 2018. Disponível em: <<<https://cienciasmedicasbiologicas.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewFile/28671/17212>>>. Acesso em: 04 mar. 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução - RDC N°60, de 17 de dezembro de 2010**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: <<[http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/anvisa/2010/res0060\\_17\\_12\\_2010.html#:~:text=Estabelece%20frases%20de%20alerta%20para,bulas%20e%20rotulagem%20de%20medicamentos.&text=3%C2%BA%20do%20art.,Anexo%20I%20da%20Portaria%20n%C2%BA](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/anvisa/2010/res0060_17_12_2010.html#:~:text=Estabelece%20frases%20de%20alerta%20para,bulas%20e%20rotulagem%20de%20medicamentos.&text=3%C2%BA%20do%20art.,Anexo%20I%20da%20Portaria%20n%C2%BA)>>. Acesso em: 04 mar. 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução- RDC N°47, de 08 de setembro de 2009**. Brasília, DF, 2009. Disponível em: <<<http://www.crfsp.org.br/orientacao-farmaceutica/legislacao/113-juridico/legislacao/1699-resolucao-rdc-no-47-de-08-de-setembro-de-2009.html>>>. Acesso em: 08 mar. 2021.
- BROMAZEPAM. **Bula**. São Paulo: Medley Farmacêutica Ltda. 2013. Disponível em: <<<https://bula.medicinanet.com.br/bula/1009/bromazepam.htm>>>. Acesso em: 03 mai. 2021.
- BUSCOPAN COMPOSTO. **Bula**. São Paulo: Boehringer Ingelheim. 2013. Disponível em: <<[https://img.drogasil.com.br/raiadrogasil\\_bula/Buscopan.pdf](https://img.drogasil.com.br/raiadrogasil_bula/Buscopan.pdf)>>. Acesso em: 02 mai. 2021.
- CATANZARO, R.; SCIUTO, M.; MAROTTA, F. **Intolerância à lactose: uma atualização sobre sua patogênese, diagnóstico e tratamento**. Catania, Itália, 2020. Disponível em: <<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0271531721000129>>>. Acesso em: 12 mar. 2021.
- CUNHA, M. E. T. et al. **Intolerância à lactose e alternativas tecnológicas**. 2008. Londrina. Disponível em: <<<https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/1523/1460#:~:text=Pessoas%20intolerantes%20%C3%A0%20lactose%20podem,KIM%3B%20GILLILAND%2C%201983>>>. Acesso em: 27 mar. 2021.
- DAUDT, R.M. **Estudo das propriedades do amido de pinhão visando a sua utilização como excipiente farmacêutico**. Dissertação (Mestrado em engenharia). Porto Alegre, 2012. Disponível em: <<<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/56595/000859732.pdf?sequence=1>>>.

Acesso em: 27 mar. 2021.

FARIAS, F. F.; FAGUNDES-NETO, U. Intolerância aos carboidratos. **The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases**. São Paulo, v. 8, n. 4, 2004. Disponível em: <<<http://www.e-gastroped.com.br/dec04/intolerancia.htm>>>. Acesso em: 21 ago. 2021.

FELDENE. **Bula**. São Paulo: Pfizer Ltda. 2015. Disponível em: <<<https://io2.convertiez.com.br/m/drogal/uploads/bulas/7891268104028/Bula-Feldene-Paciente-Consulta-Remedios.pdf>>>. Acesso em: 07 mai. 2021.

FLORATIL. **Bula**. Rio de Janeiro: Merck S.A. 2015. Disponível em: <<[https://www.merckgroup.com/br-pt/bulario/Floratil\\_Bula\\_Profissional\\_tcm512\\_135029.pdf](https://www.merckgroup.com/br-pt/bulario/Floratil_Bula_Profissional_tcm512_135029.pdf)>>. Acesso em: 07 mai. 2021.

FOSTAIR. **Bula**. São Paulo: Chiesi Farmaceutici. 2016. Disponível em: <<[https://www.chiesi.com.br/img/prodotti/documenti/394\\_fostair\\_sol\\_aer\\_dpi\\_100580114\\_vps7.pdf](https://www.chiesi.com.br/img/prodotti/documenti/394_fostair_sol_aer_dpi_100580114_vps7.pdf)>>. Acesso em: 04 mai. 2021.

FRANCELINO, E. V. et al. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v. 44, n. 3, set. 2008.

FRANCESCONI, C. F. M. et al. **Oral administration of exogenous lactase in tablets for patients diagnosed with lactose intolerance due to primary hypolactasia**. Porto Alegre. Disponível em: <<<https://www.scielo.br/pdf/ag/v53n4/1678-4219-ag-53-04-00228.pdf>>>. Acesso em: 13 mai. 2021.

HIDROCLOROTIAZIDA. **Bula**. São Paulo: Medley Farmacêutica Ltda. 2017. Disponível em: <<[https://img.drogasil.com.br/raiadrogasil\\_bula/43867.pdf](https://img.drogasil.com.br/raiadrogasil_bula/43867.pdf)>>. Acesso em: 04 mai. 2021.

JACKSON, K. A.; SAVAIANO, D. A. Lactose maldigestion, calcium intake and osteoporosis in African-, asian-, and Hispanic-americans. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 20, n. 2, p. 198-207, 2001.

KIBBE, A. H. **Handbook of Pharmaceutical excipients**. London: Pharmaceutical Press, 2000, p. 728-731.

KUOKKANEN, M. et al. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. **Am J Hum Genet**, v. 78, p. 33-44, 2013.

LABIRIN. **Bula**. São Paulo: Apsen. s/n. Disponível em: <<<https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/labirin.pdf>>>. Acesso em: 03 mai. 2021.

LOSARTANA POTÁSSICA. **Bula**. São Paulo: Eurofarma Laboratórios. 2018. Disponível em: <<<https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/losartana-potassica-bula-profissional-eurofarma.pdf>>>. Acesso em: 06 mai. 2021.

MATTAR, R; MAZO, D.F.C. **Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular**. São Paulo, 2010. Disponível em:

<<<https://www.scielo.br/j/ramb/a/LzYNt4zJkPy4rMznyctzRwM/?lang=pt>>>. Acesso em: 13 mai. 2021.

NEOSALDINA. **Bula**. São Paulo: Nycomed Pharma Ltda. 2021. Disponível em: <<<https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/neosaldinadrageas.pdf>>>. Acesso em: 08 mai. 2021.

OLDS L. C. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. **Hum Mol Genet**. v. 12, p. 23-40. 2013.

PARDINI, H. **Laboratório Hermes Pardini**. 2019. Disponível em: <<<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CDCL-GL#:~:text=A%20defici%C3%AAncia%20de%20lactase%20cong%C3%AAnita,lactose%20resulta%20em%20diarreia%20severa>>>. Acesso em: 03 abr. 2021.

PLASIL. **Bula**. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. 2012. Disponível em: <<<https://araujo.vteximg.com.br/arquivos/ids/2750822/Bula-0000000035613.pdf>>>. Acesso em: 08 mai. 2021.

PRAY, W.S. **Lactose intolerance: the norm among the world's peoples**. Oklahoma, Estados Unidos, 2000. Disponível em: <<<http://archive.ajpe.org/legacy/pdfs/aj640216.pdf>>>. Acesso em: 28 mai. 2021.

PRETTO, F. M. et al. Má absorção de lactose em crianças e adolescentes: diagnóstico através do teste do hidrogênio expirado com o leite de vaca como substrato. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 3, p. 213–218, 2002.

RICIARDI, P. **Intolerância à lactose X Alergia à proteína do leite**. 2016. Disponível em: <<<https://www.lactosenao.com/colaboradores/intolerancia-lactose-e-alergia-proteina-do-leite/>>>. Acesso em: 09 nov. 2021.

SEGAL, R. et al. Resistance Exercise in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 21, n. 9, p. 1653-1659, 2013.

TEO, C.R.P.A. **Intolerância à lactose: uma breve revisão para o cuidado nutricional**. Toledo, Paraná, 2002. Disponível em: <<<https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/1190/1051>>>. Acesso em: 28 mai. 2021.

ZYCHAR, B. C.; OLIVEIRA, B. A. Fatores desencadeantes da intolerância à lactose: metabolismo enzimático, diagnóstico e tratamento. **Atas de Ciências da Saúde**, São Paulo, vol. 5, n.1, pág. 35-46, jan-mar, 2017.