

Possível existência de intolerância à lactose tipo adulto manifestada desde os primeiros meses de vida

Possible existence of adult-type lactose intolerance manifested since the first months of life

Aristides Schier da **CRUZ**¹®, Nicole Geovanna Assunção **RODRIGUES**²®, Carolina Alvim **PEREIRA**²®, Carolina Gobo **JORGE**²®, Andrea Maciel de Oliveira **ROSSONI**²®, Sivan **MAUER**²®, Thalita Gonçalves **PICCIANI**¹®

RESUMO

Introdução: Intolerância à lactose (IL) promove sintomas abdominais causados pela má digestão e absorção da lactose. A forma clínica mais prevalente, IL primária (tipo adulto), deveria ter os sintomas iniciados em qualquer idade mais tardia, após os 2 ou 3 anos de vida.

Objetivo: Descrever um grupo de lactentes com suspeita de IL primária manifestada muito antes dos 2 anos de vida, e comparar com um grupo de lactentes com IL secundária.

Método: Estudo transversal retrospectivo com análise de prontuários de lactentes com suspeita de IL.

Resultados: Foram estudados 28 lactentes com suspeita de IL primária precoce transitória, 14 IL primária precoce persistente e 16 IL secundária. A mediana de início dos sintomas foi significativamente mais precoce nos lactentes com IL primária precoce (0 a 2 meses) do que nos com IL secundária (7,5 meses) ($p=0,0044$).

Conclusão: Este estudo reforça a hipótese de existência de alguns lactentes com IL primária manifestada já nos primeiros meses de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Lactentes. Intolerância à lactose. Deficiência à lactose primária. Hipolactasia

Mensagem Central

A partir do final dos anos 1980, as fórmulas infantis sem lactose foram criadas pela indústria de alimentos infantis e passaram a ser oferecidas com sucesso na alimentação de lactentes portadores de intolerância à lactose. Desde os anos 1990 tem-se observado, ocasionalmente, lactentes com poucos meses de vida apresentando sintomas clássicos de intolerância à lactose e sem histórico de doenças clínicas que possam ter ocasionado lesão de mucosa intestinal prévia

Perspectiva

A conjectura proposta nesta pesquisa é de que alguns lactentes nascem com insuficiência de enzima lactase e manifestam a intolerância à lactose desde o nascimento ou com poucos meses de vida, e até mesmo na fase de aleitamento materno. Confirmada, abre-se o campo para a existência de hipolactasia congênita definitiva, em alguns casos com história familiar semelhante.

ABSTRACT

Introduction: Lactose intolerance (LI) promotes abdominal symptoms caused by lactose maldigestion and absorption. The most prevalent clinical form, primary (adult-type) LI, should have symptoms beginning at any later age, after 2 or 3 years of life.

Objective: To describe a group of infants with suspected primary IL manifested well before 2 years of age, and to compare this with a group of infants with secondary IL.

Method: Retrospective cross-sectional study with analysis of medical records of infants with suspected IL.

Results: Were analyzed 28 infants with suspected early transient primary IL, 14 persistent early primary IL and 16 secondary IL. Median symptom onset was significantly earlier in infants with early primary IL (0 to 2 months) than in those with secondary IL (7.5 months, $p=0.0044$).

Conclusion: This study reinforces the hypothesis that some infants with primary IL manifested already in the first months of life.

KEYWORDS: Infants. Lactose intolerance. Primary lactose deficiency. Hypolactasia

INTRODUÇÃO

Intolerância à lactose (IL) é definida como síndrome clínica em que o indivíduo, após ingestão de lactose ou de alimentos que a contenham, apresenta um ou mais dos seguintes sintomas: dor abdominal, diarreia, náusea, flatulência, distensão abdominal. Tais sintomas devem-se à má digestão e má absorção da lactose, em decorrência da deficiência da enzima lactase na borda em escova dos enterócitos da mucosa do intestino delgado. São descritas 4 formas diferentes de deficiência de lactase: deficiência congênita de lactase (alactasia), deficiência relativa de lactase do prematuro, deficiência de lactase primária (deficiência de lactase de início tardio, tipo adulto) e deficiência de lactase secundária.¹⁻⁴

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria estima-se que 40% da população brasileira apresenta a forma mais comum de IL, a hipolactasia “do adulto” (IL primária), na qual a pessoa é geneticamente programada para perder progressivamente a funcionalidade da enzima lactase após o desmame. Geralmente manifesta-se após os 3 anos de idade. Durante os anos 1970 e 1980 a forma clínica mais descrita em lactentes era a IL secundária, que se instala secundariamente a qualquer doença que agrida a mucosa do intestino delgado e leve à perda transitória da enzima lactase, tais como diarreia aguda, diarreia persistente, giardíase, enteropatia ambiental, enteropatia alérgica e doença celíaca.⁴

A partir do final dos anos 1980, as fórmulas infantis sem lactose foram criadas pela indústria de alimentos infantis e passaram a ser oferecidas com sucesso na alimentação de lactentes portadores de intolerância à lactose. Desde os anos 1990 temos observado, ocasionalmente, lactentes com poucos meses de vida apresentando sintomas clássicos de IL e sem histórico de doenças clínicas que possam ter ocasionado lesão de mucosa intestinal prévia. Tais lactentes manifestam a intolerância com as fórmulas infantis padrão, que contêm a lactose, e tornam-se assintomáticos quando ingerem fórmulas sem lactose, e permanecem intolerantes à lactose por muito tempo, o que pode sugerir a existência da intolerância à lactose primária (hipolactasia tipo adulto) manifestada em idade muito precoce. Tal condição, se comprovada, iria contra o conceito vigente, de que a IL primária somente inicia os sintomas após os 2 ou 3 anos de idade.

O objetivo desta pesquisa foi descrever grupos de lactentes com suspeita de IL primária manifestada muito antes dos 2 anos de vida, e comparar com grupo de lactentes com IL secundária.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba – CAAE 36276720.3.0000.0103

Foi realizado estudo transversal com revisão retrospectiva de 1600 prontuários de lactentes com idade inferior a 24 meses, encaminhados de 2014 a 2019 ao pediatra especialista do Programa de Atenção Nutricional – Curitiba (PAN-Curitiba), orientador desta pesquisa, para receber doação de fórmulas de alto custo por apresentarem

suspeita de intolerância aos componentes do leite de vaca ou fórmulas infantis padrão. Foram selecionados e analisados os prontuários dos lactentes com suspeita de IL. Os incluídos na pesquisa já tinham encerrado o seu acompanhamento clínico e não tiveram seus nomes identificados nas planilhas e no trabalho escrito.

Foram incluídos lactentes que tivessem apresentado sintomas característicos de IL (cólica, distensão abdominal, diarreia, dermatite perineal, flatulência, vômitos), e que tiveram desaparecimento dos sintomas com a dieta isenta de lactose, porém capazes de tolerar a proteína do leite de vaca. Tipicamente esses lactentes são tolerantes às fórmulas de leite de vaca sem lactose e durante algum tempo se mostram incapazes de tolerar a lactose. Os pacientes foram classificados em 3 tipos clínicos: 1) Intolerância à lactose primária precoce transitória, ou seja, lactentes que se tornam intolerantes à lactose com idade inferior a 24 meses, com hipótese de perda da enzima lactase (hipolactasia) por predisposição genética, sem ter sofrido qualquer agressão na mucosa do intestino delgado, mas que desenvolvem tolerância ao dissacarídeo antes dos dois anos de idade; 2) Intolerância à lactose primária precoce persistente, ou seja, lactentes que se tornam intolerantes à lactose com idade inferior a 24 meses, com hipótese de perda da enzima lactase (hipolactasia) por predisposição genética, sem ter sofrido qualquer agressão na mucosa do intestino delgado, e que não desenvolvem tolerância ao dissacarídeo antes dos dois anos de idade; 3) Intolerância à lactose secundária: lactentes com presença de sintomas clínicos de IL, com hipótese de serem secundários à perda da enzima lactase a partir de qualquer agressão à mucosa do intestino delgado (gastroenterite, giardíase, doença celíaca, doença de Crohn, enteropatia alérgica, enteropatia ambiental), com desenvolvimento de tolerância à lactose após alguns meses.

Foram excluídos os que não apresentaram sintomas característicos de IL, os portadores de alergia à proteína do leite de vaca, os que não apresentaram alívio dos sintomas a partir do uso de fórmula isenta de lactose e os maiores de 24 meses.

Foram compilados os seguintes dados dos prontuários dos lactentes incluídos na pesquisa: sexo, idade de início dos sintomas, peso de nascimento, idade gestacional, idade do desmame, idade em que entrou em creche ou outra instituição, ocorrência de gastroenterite ou outra enteropatia, tempo de aleitamento materno, idade de início do uso de outro tipo de leite, tipos de sintomas, idade do início da fórmula isenta de lactose, idade do teste de reexposição a lactose e resposta ao teste de reexposição.

Análise estatística

Os dados foram compilados em planilha do programa Excel da Microsoft e o programa BioEstat 5.3 foi utilizado para as análises estatísticas. As variáveis qualitativas foram apresentadas na forma de número e porcentagem e as variáveis quantitativas na forma de média e desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). Para comparar a idade de início dos sintomas dos 3 grupos e a duração dos sintomas até início da dieta sem lactose foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. As diferenças entre grupos foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram coletados os dados de 58 lactentes com suspeita clínica de IL, cujos sintomas iniciaram em idade de zero a 22 meses. Foram divididos em 3 grupos: 1) IL primária precoce transitória (n=28); 2) IL primária precoce persistente (n=14); 3) IL secundária (n=16).

1) Intolerância à lactose primária precoce transitória

Dos 28 pacientes com intolerância à lactose primária precoce transitória, 15 (54%) eram do sexo masculino. A média do peso de nascimento foi 3048 g (DP=495 g). A média da idade gestacional foi 37,7 semanas (DP=1,24 semanas). Quanto ao estado antropométrico 20 pacientes (71%) eram eutróficos. Foi diagnosticada magreza em 2, baixa estatura em 1, risco de sobrepeso em 4 e sobrepeso em 1. A idade de início dos sintomas teve mediana de 2 meses (IIQ 0 - 6 meses). A duração dos sintomas até o início da dieta isenta de lactose teve mediana de 3 meses (IIQ 1 - 8 meses). No início dos sintomas, 16 pacientes (57%) ainda estavam em aleitamento materno. Dos 28, 25 perderam o leite materno antes de interromper o acompanhamento no ambulatório. A mediana de idade da perda do leite materno foi 3 meses (IIQ 1 - 6 meses). A idade mediana do início da fórmula infantil foi 2,9 meses (IIQ 0 - 5,5 meses). Todos foram submetidos à reexposição à lactose algumas vezes e conseguiram desenvolver tolerância à lactose antes dos 18 a 24 meses.

2) Intolerância à lactose primária precoce persistente

Dos 14 pacientes com intolerância à lactose primária precoce persistente, 9 (64%) eram do sexo masculino. A média do peso de nascimento foi 3144 g (DP=494 g). A média da idade gestacional foi 38,4 semanas (DP=1,01). Quanto ao estado antropométrico, 12 eram eutróficos (86%). Foi diagnosticada magreza em 1 e risco de sobrepeso em 1. A idade de início dos sintomas teve mediana de zero meses (IIQ 0 - 2 meses). A duração dos sintomas até o início da dieta isenta de lactose teve mediana de 3 meses (IIQ 1 - 11 meses). No início dos sintomas, 8 (57%) ainda estavam em aleitamento materno. Dos 14 pacientes, 12 perderam o leite materno antes de interromper o acompanhamento no ambulatório. A mediana de idade da perda do leite materno foi 3 meses (IIQ 0 - 5 meses). A idade mediana do início da fórmula infantil foi de 1,5 meses (IIQ 0 - 4 meses). Três indivíduos (21%) apresentaram histórico familiar positivo de intolerância à lactose. Quatorze foram submetidos a algumas tentativas de reexposição à lactose e nenhum desenvolveu tolerância antes dos 18 a 24 meses.

3) Intolerância à lactose secundária

Dos 16 pacientes do grupo, 8 eram do sexo masculino (50%). A média do peso de nascimento foi 3026 g (DP=800 g). A média da idade gestacional foi 37,8 semanas (DP=1,01 semanas). Quanto ao estado antropométrico, 13 (81%) eram eutróficos. Foi diagnosticada magreza em 2, e risco de sobrepeso em 1. A idade de início dos sintomas teve mediana de 7,5 meses (IIQ 2,5 - 11 meses). A duração dos sintomas até o início da dieta isenta de lactose teve mediana de 1 mês (IIQ 0 - 2 meses). No início dos sintomas, 5 (31%) ainda estavam em aleitamento materno. Todos perderam o

leite materno antes de interromper o acompanhamento no ambulatório. A mediana de idade da perda do leite materno foi 3 meses (IIQ 0,5 - 7,5 meses). A idade mediana do início da fórmula infantil foi 3,5 meses (IIQ 0,8 - 7,3 meses). Dos 15 pacientes, 13 (81%) conseguiram desenvolver tolerância à lactose antes dos 18 a 24 meses. A causa de lesão da mucosa intestinal que induziu à intolerância à lactose secundária foi gastroenterocolite aguda em todos, sendo que 8 (50%) estavam em fase de apresentar infecções agudas recorrentes, a maioria deles por estar frequentando a creche.

Na comparação dos 3 grupos, foi observada mediana de idade de início dos sintomas significativamente mais alta no grupo portador de IL secundária (7,5 meses) do que nos outros 2 grupos (2 meses e 0 meses, $p=0,0044$). A duração mediana dos sintomas até o início da dieta isenta de lactose foi menor no grupo portador de IL secundária (1 mês) em comparação com os outros 2 grupos (3 meses), porém não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,055$).

DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu 3 grupos de lactentes com suspeita de IL, 2 deles com hipótese de IL primária (hipolactasia tipo adulto) manifestada desde os primeiros meses de vida. Em 1 desses 2 grupos os sintomas de IL foram persistentes, pois não desenvolveram tolerância à lactose antes dos 18 a 24 meses. A suspeita de hipolactasia primária deveu-se ao fato de que eram tolerantes à proteína do leite de vaca, mas intolerantes às fórmulas com lactose; porém, não havia qualquer episódio ou histórico prévio de doença que pudesse ter causado lesão de mucosa intestinal e perda da enzima lactase. Saber diferenciar IL e alergia à proteína do leite é fundamental em lactentes com suspeita de intolerância ao leite.^{5,6} Outro grupo descrito foi o de lactentes com suspeita de IL secundária, todos secundários a episódio de gastroenterite aguda, de modo semelhante a outros estudos⁷ onde relatou-se ser preferível e benéfica a manutenção do aleitamento materno, sempre que disponível.⁶

Não houve diferenças marcantes entre os 3 grupos quanto às condições de nascimento, sexo, tipos de sintomas de intolerância, estado antropométrico na época dos sintomas, histórico do aleitamento materno e início de fórmula infantil. A idade de início dos sintomas foi mais precoce nos grupos com suspeita de IL primária precoce do que no grupo com IL secundária. Tendência a tempo mais curto para iniciar a dieta isenta de lactose no grupo com IL secundária pode ser atribuída à emergência de quadro pós-gastroenterite, com demanda para ação terapêutica mais rápida.

Contrariando o conceito de que a IL primária não se manifesta antes dos 2 ou 3 anos de idade,⁴ o presente estudo vem propor a conjectura de que alguns lactentes com tal condição genética de deficiência da dissacaridase na mucosa do intestino delgado podem apresentar os sintomas de IL desde os primeiros meses de vida, talvez ainda na fase de aleitamento materno exclusivo. Dada a elevada prevalência da IL primária na população adulta⁸, não há porque considerar improvável que em alguns indivíduos

a IL tenha iniciado desde a fase de lactente; podem ser diferenciados da muito grave e rara alactasia congênita, pois não cursam com diarreia tão grave, distúrbios metabólicos, desnutrição e letalidade precoces.^{9,10}

Permanece incerta, sem a realização de exames complementares adequados, a possibilidade de existência de IL primária precoce transitória, com desenvolvimento de tolerância à lactose após certo tempo. Sabidamente, alguns pacientes com má absorção à lactose permanente podem ser intolerantes à lactose em alguns períodos, e deixar de ser em outros. Explicações possíveis para o desaparecimento ocasional da intolerância podem ser a baixa carga de lactose ingerida, insuficiente para desencadear sintomas, ou o desenvolvimento de microbiota intestinal que metaboliza a lactose sem deixar vestígios osmoticamente ativos.^{2,11}

De modo prático é suficiente a abordagem clínica de lactentes com suspeita de intolerância à lactose por meio da exploração da história clínica e resposta à exclusão da lactose (sem excluir a proteína do leite de vaca), e à reexposição à lactose. No entanto, a complexidade de causas de diarreia crônica em lactentes precisa deixar margem para outros diagnósticos diferenciais. Vários pacientes do grupo da IL secundária necessitaram descartar giardíase, alergia à proteína alimentar e doença celíaca. Ainda assim permanece durante algum tempo a hipótese de diarreia crônica funcional, que é desordem gastrointestinal funcional de alta prevalência em lactentes, que comumente cursa com diarreia crônica cíclica, dermatite perineal e estado nutricional preservado. Na diarreia funcional os surtos de diarreia parecem associados às infecções frequentes dos lactentes que são bastante expostos a infecções virais após os 4 meses de vida, especialmente após entrarem na creche.

O presente estudo abordou a condição de suspeita clínica de intolerância à lactose em lactentes baseada na resposta às dietas de exclusão de lactose, com alívio dos sintomas, e de reexposição à lactose, com recidiva dos sintomas. Portanto, foi pesquisa com a limitação de não ter realizado exames complementares e comprovação de má absorção de lactose (pH e substâncias redutoras nas fezes, teste de tolerância oral à lactose, atividade enzimática na mucosa intestinal, teste do hidrogênio no ar expirado – este último inaplicável em lactentes).^{11,12} A conjectura proposta na presente pesquisa é de que alguns lactentes nascem com insuficiência de enzima lactase e manifestam a IL desde o nascimento ou com poucos meses de vida, e até mesmo na fase de aleitamento materno. Se for confirmada, abre-se o campo para a existência inclusive de hipolactasia congênita definitiva, em alguns casos com história familiar semelhante. Para pesquisar tais conjecturas serão necessários projetos de pesquisa que explorem a má absorção da lactose por meio dos exames complementares citados acima, incluindo o estudo genético para alactasia (ausência da lactase) ou de potencial para desenvolver hipolactasia ao longo da vida.^{9,12,13}

CONCLUSÃO

Este estudo permite reforçar a hipótese de existência de alguns lactentes com IL primária precoce, manifestada

muito mais cedo do que o esperado para portadores de IL primária.

Trabalho realizado no

¹Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.

²Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Correspondência

Aristides Schier da Cruz

Email: aristides.schier@terra.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Contribuição dos autores

Aristides S. da Cruz: Concepção e idealização da pesquisa; metodologia; assistência aos pacientes; análise estatística; redação

Nicole G. A. Rodrigues: Compilação dos dados, análise estatística, redação

Carolina A. Pereira: Compilação dos dados; revisão da literatura, redação

Carolina G. Jorge: Compilação dos dados; revisão da literatura, redação

Thalita G. Picciani: Compilação dos dados; revisão da literatura, redação

REFERÊNCIAS

1. LEBENTHALE, ANTONOWICZ, SHWACHMAN H. Correlation of lactase activity, lactose tolerance and milk consumption in different age groups. *American Journal of Clinical Nutrition*. v. 1, n. 28, p. 595-600, 1975.
2. LEVITT, M.; WILT, T.; SHAUKAT, A. Implicações clínicas da má absorção de lactose versus intolerância à lactose. *Journal of Clinical Gastroenterology*. v. 47, p. 471-480, 2013
3. MICIC, D.; RAO, VL; RUBIN, DT. Clinical approach to lactose intolerance. *Journal of the American Medical Association*. v. 322, n. 16, p. 1600-1601, 2019
4. VANDENPLAS, Y. Lactose Intolerance. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. v. 24, Suplemento 1, p. 9-13, 2015
5. HEINE, R.G.; ALRAFAEE, F.; BACHINA, P. et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. *World Allergy Organization Journal*. v. 10, n. 41, 2017
6. WALSH, J.; MEYER, R.; SHAH, N. et al. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: Understanding the underlying mechanisms and presentations. *British Journal of General Practice*. v. 66, n. 649, p. 609-611, 2016
7. GRENOV, B.; BRIEND, A.; SANGUID, P.T. et al. Undernourished children and milk lactose. *Food and Nutrition Bulletin*. v. 37, n. 1, p. 85-99, 2016
8. STORHAUG, C.L.; FOSSE, S.K.; FADNES, L.L.T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterology Hepatology*. v. 2, n. 10, p. 738-746, 2017
9. MATTAR, R.; CAMPOS, D.F. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 56, n. 2, p. 230-6, 2010.
10. ROBAYO-TORRES, C.C.; NICHOLS, B.J. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutrition Reviews*. v. 65, n. 1
11. WANG, Y; HARVEY, C.B.; HOLLOX, E.J. et al. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology*. v. 114, n. 6, p. 1230-1236, 1998
12. MONTGOMERY, R.K.; BÜLLER, H.A.; RINGS, E.H.H.M.; GRAND, R.J. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. *FASEB Journal*. v. 5, n.1, p. 2824-2832, 1991.
13. DIEKMANN, L; PFEIFFER, K; NAIM, H.Y. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC Gastroenterology*. v. 15, n. 36, 2015. GENÉTICA da alactasia congênita