

## Intolerância à lactose: diagnóstico clínico laboratorial e genético

*Lactose intolerance: clinical and genetic diagnosis*

Beatriz França **CASTELLANO**<sup>1</sup>, Carolina Maria Aumann **SARDÁ**<sup>1</sup>, Fernanda Prehs **IZAR**<sup>1</sup>, Khadija Assis **PASCHOLATTO**<sup>1</sup>, Laura Ribeiro **SANTOS**<sup>1</sup>, Luísa Domingos Cancela **GONÇALVES**<sup>1</sup>, Maria Augusta Karas **ZELLA**<sup>1</sup>, Liya Regina Mikami **WORMSBECKER**<sup>1</sup>, Andrea Maciel De Oliveira **ROSSONI**<sup>1</sup>, Joachim **GRAF**<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A intolerância à lactose é síndrome decorrente da má digestão do dissacarídeo lactose por deficiência da enzima lactase, gerando sintomas principalmente gastrintestinais. Ela envolve 4 causas principais: deficiência congênita de lactase; deficiência de lactase de desenvolvimento; intolerância primária à lactose; e deficiência secundária à lactase.

**Objetivo:** Revisão da apresentação clínica da intolerância à lactose e os principais métodos disponíveis para seu diagnóstico clínico.

**Método:** Revisão narrativa da base de dados PubMed, por meio das palavras-chave "lactose intolerance" e "genetic test" utilizando o descritor booleano and. Foram incluídos somente artigos em língua inglesa e publicados entre os anos de 2017 e 2022, totalizando 8 artigos.

**Resultado:** O diagnóstico de intolerância à lactose relaciona-se com o seu tipo e utiliza-se dos principais métodos: teste oral de tolerância à lactose, teste genético, teste do hidrogênio expirado.

**Conclusão:** Quanto aos métodos de diagnóstico, o teste do hidrogênio expirado é o de escolha, por não ser invasivo, possuir execução fácil e baixo custo. Entretanto, ele não dispensa associação com outras técnicas diagnósticas. O teste genético também é muito útil e sua vantagem é que não há necessidade da realização do teste oral de tolerância.

**PALAVRAS-CHAVE:** Intolerância à lactose. Teste genético. Diagnóstico.

### Mensagem Central

A intolerância à lactose é síndrome decorrente da má-digestão do dissacarídeo lactose por deficiência da enzima lactase, gerando sintomas principalmente gastrintestinais. Ela envolve 4 causas principais: deficiência congênita de lactase; deficiência de lactase de desenvolvimento; intolerância primária à lactose; E DEFICIÊNCIA SECUNDÁRIA À LACTASE.

### PERSPECTIVA

Atualmente, o teste do hidrogênio expirado é o mais utilizado para diagnóstico. Ele mensura a quantidade de hidrogênio exalado antes e depois da ingestão de lactose, partindo do fato de que, em indivíduos com intolerância, a não absorção do açúcar e sua fermentação por bactérias causa a produção de gás.

### ABSTRACT

**Introduction:** Lactose intolerance is a syndrome resulting from maldigestion of the disaccharide lactose due to lactase enzyme deficiency causing symptoms mainly gastrointestinal. It involves 4 main causes: congenital lactase deficiency; developmental lactase deficiency; primary lactose intolerance; and secondary lactase deficiency.

**Objective:** Review of the clinical presentation of lactose intolerance and the main methods available for its clinical diagnosis.

**Methods:** Literature review in the PubMed database, using the keywords "lactose intolerance" and "genetic test" and using the Boolean data type and. Only articles in English and published between the years 2017 and 2022 were included, totaling 8 articles.

**Results:** The diagnosis of lactose intolerance is related to its type and uses the main diagnostic tests: oral lactose tolerance, genetic, expired hydrogen.

**Conclusion:** Regarding diagnostic methods, the expired hydrogen test is the one of choice, as it is not invasive, is easy to perform and has low cost. However, it does not dispense association with other diagnostic techniques. Genetic testing is also very usefull and its advantage is that there is no need to use the oral lactose tolerance test.

**KEYWORDS:** Lactose intolerance. Genetic test. Diagnosis.

## INTRODUÇÃO

**A** intolerância à lactose é síndrome que envolve sintomas, principalmente gastrintestinais, que ocorrem após a ingestão da lactose.<sup>2</sup> Esta, é um dissacarídeo composto por uma molécula de glicose e uma de galactose, com ligação glicosídica do tipo  $\beta$ -1→4. Esse dissacarídeo está presente na dieta humana em grande proporção, sendo sua digestão mediada pela enzima  $\beta$ -galactosidase, também chamada de lactase, a qual hidrolisa a lactose novamente em seus 2 componentes, nas microvilosidades das células epiteliais do intestino delgado, mais abundantemente na porção do médio-jejuno. A glicose e galactose são, na sequência, absorvidas por meio do co-transportador de sódio/glicose SGLUT1 ou pelo transportador GLUT2 (quando em altas concentrações) para os enterócitos e, então, por difusão facilitada para a corrente sanguínea.<sup>1,3,4</sup>

Nutricionalmente, a lactose traz benefícios à dieta humana, como fonte de energia com baixo índice glicêmico e adjuvante na absorção de cálcio.<sup>1,4</sup> A intolerância à ela é decorrente da má digestão do dissacarídeo lactose por redução ou falta de produção da enzima lactase. A intolerância à lactose envolve 4 principais causas: a deficiência congênita de lactase; a deficiência de lactase de desenvolvimento; a intolerância primária à lactose; e a deficiência secundária à lactose.<sup>2,4</sup>

São identificados, atualmente, 4 fatores principais que podem causar a deficiência da enzima lactase e, consequentemente, levando a sintomas de intolerância à lactose. São eles: a deficiência congênita de lactase (CLD); a deficiência de lactase de desenvolvimento; a intolerância primária à lactose, também chamada de deficiência de lactase adulta; e a deficiência secundária à lactose.<sup>1</sup>

O objetivo deste estudo foi revisar a apresentação clínica da intolerância à lactose e os principais métodos disponíveis para seu diagnóstico clínico.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão narrativa da literatura na base de dados PubMed, por meio das palavras-chave “lactose intolerance” e “genetic test” utilizando o descritor booleano and. Foram incluídos somente artigos em língua inglesa e publicados entre os anos de 2017 e 2022, totalizando 8 artigos.

## RESULTADOS

Quando a enzima  $\beta$ -galactosidase está deficiente ou ausente no intestino humano, ocorre má-absorção de lactose, apresentando a condição clínica com seus sintomas característicos, especialmente intestinais, denominada intolerância à lactose. Com a não digestão da lactose, ocorre aumento da osmolaridade intraluminal do intestino delgado e fermentação por bactérias, com produção de gás e ácidos graxos de cadeia curta, levando a sintomas de dor e distensão abdominal, diarreia e flatulência. A sintomatologia depende da concentração de lactase intestinal, da flora, da quantidade de lactose ingerida e da sensibilidade individual na percepção dos sintomas. Ainda, sintomas

extraintestinais podem estar presentes, como cefaleia, dor musculoesquelética, depressão e ansiedade.<sup>2</sup>

A deficiência congênita de lactase é condição severa e rara, influenciada pela genética, tendo padrão autossômico recessivo. É doença congênita, portanto, o indivíduo nasce com ausência ou deficiência grave da lactase, devido à mutação do gene lactase florzina hidrolase (LPH). Seus sintomas iniciam já nos primeiros dias do recém-nascido, quando o lactente é alimentado por leite materno ou fórmula contendo lactose, sendo os principais deles diarreia líquida, meteorismo intestinal e desnutrição. Essa condição deve ser distinguida da deficiência de lactase de desenvolvimento, que ocorre por desenvolvimento incompleto da enzima, ocorrendo em bebês prematuros.<sup>1</sup>

A intolerância à lactose primária, por sua vez, é o tipo mais comum e inicia no final da infância ou na adolescência, variando a idade entre diferentes grupos étnicos, com queda abrupta na expressão da lactase intestinal. Nesses indivíduos, a produção de lactase não é continuada em abundância na vida adulta, a produção é alta no início da vida, e vai declinando conforme a dieta, que contém leite como principal fonte nutritiva, passa a conter outros alimentos e a ingestão de leite é reduzida. Ressalta-se que o fenótipo de não persistência da lactase é comum e não determina uma doença. Outras variáveis podem influenciar a produção de lactase, sendo elas a dose de lactose na dieta (sendo um aumento gradual na ingestão de lactose capaz de induzir adaptação da microbiota ao seu consumo), o tempo de trânsito intestinal, a expressão de lactase, a microbiota intestinal, a sensibilidade intestinal a estímulos químicos e mecânicos e fatores psicológicos.<sup>1</sup>

Em oposição aos indivíduos suscetíveis à intolerância à lactose, algumas pessoas podem ser portadoras de genes que determinam a persistência da produção de lactase. Esses indivíduos seguem padrão genético dominante e permitem o consumo normal de lactose por toda a vida.<sup>1</sup>

No quarto tipo, a intolerância secundária à lactose, pode ser causada por qualquer condição patológica que danifique o epitélio do intestino delgado. Segundo essa linha, as causas mais associadas à condição, todas induzindo redução na expressão de lactase, são a doença celíaca, a proliferação aumentada de pequenas bactérias, a doença de Crohn, a quimioterapia ou radioterapia abdominais, e a alergia ao leite de vaca. O tratamento ou suspensão dos fatores desencadeantes pode, aos poucos, restaurar a produção de lactase normal do indivíduo, conforme o epitélio também se reconstitui.<sup>1</sup>

O seu diagnóstico pode ser feito de diferentes formas. O teste oral consiste na ingestão de 50 g de lactose com subsequente medição da glicemia após 30, 60 e 120 minutos - além da medição antes da ingestão. A digestão da lactose promove elevação glicêmica que, quando ausente, é indicativo de defasagem na sua absorção. No entanto, não é comum a utilização do teste sem associação de outros, visto que ele apresenta baixa sensibilidade e especificidade - testes falso positivos e falso negativos ocorrem em 20% dos indivíduos normais.

Algumas variáveis envolvidas nessas alterações são o tempo para esvaziamento gástrico e o metabolismo da glicose.<sup>2</sup>

Atualmente, os testes genéticos têm sido desenvolvidos após comprovação de predisposição genética para a intolerância, a partir de polimorfismos LCT-139109C>T e LCT-22018G>A dos genes que codificam a lactase. Partindo desse princípio, o teste genético consiste em coleta de amostra sanguínea e isolamento do DNA, com análise dos genes que codificam a enzima.<sup>2,7</sup> Apesar de ser bom método diagnóstico em crianças, principalmente com idade inferior a 6 anos<sup>1,7</sup> e ser importante para distinção a hipolactasia primária da secundária para início de terapia adequada, o teste genético apresenta limitações.<sup>2</sup> O polimorfismo analisado é presente somente em indivíduos caucasianos, não sendo aplicado em outras etnias.<sup>5,6</sup> Ainda, a presença do polimorfismo não é mandatória para o desenvolvimento da intolerância, não detecta nenhuma intolerância secundária e não informa o início do desenvolvimento da intolerância.<sup>2,5</sup>

Atualmente, o teste do hidrogênio exalado é o mais utilizado para diagnóstico.<sup>1</sup> Ele mensura a quantidade de hidrogênio exalado antes e depois da ingestão de lactose, partindo do fato de que em indivíduos com intolerância, a não absorção do açúcar e sua fermentação por bactérias causa a produção de gás.<sup>2</sup> Apesar de o teste ter duração longa (3 a 6 h), não sendo bem aceito por alguns pacientes, principalmente pediátricos, é barato e não invasivo.<sup>2,7</sup> Quando comparado com o teste genético, ambos configuram boa escolha para diagnóstico, com boa eficácia, também, em crianças.<sup>8</sup>

## CONCLUSÃO

O diagnóstico de intolerância à lactose necessita de avaliação da digestão da lactose concomitante com a presença de sintomas abdominais, utilizando de procedimentos diagnósticos para auxiliar na identificação da intolerância. Em relação aos métodos de diagnóstico disponíveis, o do hidrogênio exalado é o de escolha por não ser invasivo, possuir execução fácil e baixo custo. Entretanto, como não está isento de resultados falso positivos ou negativos, ele não dispensa associação com outras técnicas diagnósticas, como o uso de extrato oral de lactose. O teste genético também é ferramenta útil para seu diagnóstico, e vantagem é que não há necessidade da realização do teste oral de tolerância à lactose.

## Trabalho realizado na

<sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesses: nenhum

Financiamento: Nenhum

## Correspondência:

Maria Augusta Karas Zella

Email: mdkzella@hotmail.com

## Contribuição dos autores

Conceituação: Beatriz França Castellano

Análise formal: Carolina Maria Aumann Sardá

Investigação: Fernanda Prehs Izar

Metodologia: Khadija Assis Pascholatto

Administração do projeto: Laura Ribeiro Santos

Supervisão: Luísa Domingos Canele Gonçalves

Redação (esboço original): Maria Augusta Karas Zella

Redação (revisão e edição): Joachim Graf

## REFERÊNCIAS

1. Castellano VE, Giglio ND, Pacchiotti AC, Gentile Á. Outpatient management of childhood acute diarrhea: survey among pediatricians from a children's hospital in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(1):46–53.
2. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res.* 2021 Mar;89.
3. Dominici S, Marescoti F, Sanmartin C, Macaluso M, Taglieri I, Venturi F, et al. Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. *Foods.* 2022;11(10).
4. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019;68(11):2080–91.
5. Porzi M, Burton-Pimentel KJ, Walther B, Vergères G. Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. *Nutrients.* 2021 Apr 29;13(5):1503.
6. Robles L, Priefer R. Lactose Intolerance: What Your Breath Can Tell You. *Diagnostics.* 2020 Jun 17;10(6):412.
7. Rojo C, Jaime F, Azócar L, Hernández C, Villagrán A, Miquel JF, et al. Concordance between Lactose Quick Test, hydrogen-methane breath test and genotyping for the diagnosis of lactose malabsorption in children. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Dec 21;30(5):e13271.
8. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients.* 2018 Dec 15;10(12):1994.