

A intolerância à lactose é uma síndrome clínica que se manifesta através de sinais e sintomas gastrointestinais após a ingestão de lactose ou de alimentos que a contenham.

# Intolerância à lactose

DATA 2024-03-15 AUTOR Aurora Simón, *Farmacêutica*

A intolerância à lactose (IL) é uma síndrome clínica que se manifesta através de sinais e sintomas gastrointestinais após a ingestão de lactose ou de alimentos que a contenham.<sup>1-4</sup>

A lactose é um açúcar dissacarídeo encontrado exclusivamente no leite.<sup>5</sup> É o principal hidrato de carbono do leite na maioria dos mamíferos.<sup>6</sup> Para ser absorvida, a lactose deve ser hidrolisada sob ação da enzima lactase em monossacarídeos (glucose e galactose).<sup>1,5-7</sup> A glucose é utilizada como fonte de energia, enquanto a galactose forma parte de glicoproteínas e glicolípídeos.<sup>8</sup> A lactase, uma  $\beta$ -galactosidase, está presente na superfície da mucosa do intestino delgado.<sup>3,6,8</sup> Em pessoas com deficiência de lactase a lactose não é digerida adequadamente e, portanto, não pode ser absorvida (má absorção de lactose).<sup>1,8</sup> A lactose que não é absorvida no intestino delgado passa intacta ao cólon,<sup>1,7,9</sup> onde é convertida, pelas bactérias presentes, em gases (hidrogénio, dióxido de carbono e, em alguns casos, metano) e em ácidos gordos de cadeia curta (principalmente acetato, butirato e propionato).<sup>1,4,10</sup> Os produtos de fermentação e a lactose não fermentada podem causar os sintomas digestivos que constituem o quadro clínico da IL.<sup>1,7,9</sup>

O aparecimento de sintomas depende, em parte, do equilíbrio entre a produção e a eliminação dos produtos de fermentação. Os ácidos gordos de cadeia curta são rapidamente absorvidos pela mucosa do cólon, favorecendo a absorção concomitante de água e eletrólitos. A diarreia poderá ocorrer se: a velocidade de chegada da lactose ao cólon exceder a taxa de fermentação bacteriana, causando sobrecarga osmótica; se a capacidade de fermentação no cólon diminuir (por ex., após o uso de antibióticos); se houver diminuição na produção de ácidos gordos de cadeia curta (menor absorção de água e eletrólitos) ou diminuição na absorção destes ácidos (doenças inflamatórias do cólon).<sup>10</sup>

A **deficiência de lactase primária adquirida** (também conhecida como hipolactasia do adulto, não persistência de lactase ou deficiência hereditária de lactase)<sup>15</sup> é a redução, regulada geneticamente, da produção de lactase à medida que o indivíduo envelhece.<sup>1</sup> Esta é a causa mais comum de IL.<sup>5,11</sup>

Os bebés geralmente nascem com lactase suficiente para digerir a lactose presente no leite materno,<sup>12</sup> diminuindo progressivamente com o desmame.<sup>5,6,8</sup> Os sintomas de IL raramente ocorrem antes dos 6 anos de idade.<sup>1,5</sup> Contudo, em alguns adultos persiste uma alta atividade de lactase, que permite o consumo de grandes quantidades de lactose.<sup>2,4,6,8</sup> Esta persistência, uma característica

genética selecionada ao longo da evolução,<sup>6</sup> é mediada por vários polimorfismos em diferentes populações.<sup>8</sup>

A **deficiência congénita de lactase** é uma doença autossómica recessiva extremamente rara,<sup>1,6,12</sup> caracterizada pela ausência de atividade da lactase no intestino delgado, mas com uma mucosa intestinal normal.<sup>1</sup> Causa sintomas graves e dificuldades no desenvolvimento dos bebés, após serem alimentados com leite materno ou alimentos com leite.<sup>8</sup> Estes apresentam diarreia desde o nascimento, tendo sido relatadas hipercalcemia e acidose.<sup>6</sup>

A **deficiência de lactase no desenvolvimento** é consequência da prematuridade e melhora com o amadurecimento do intestino.<sup>3,5</sup> Bebés prematuros, nascidos com 28 a 32 semanas de gestação, têm redução da atividade da lactase. Em crianças saudáveis, o cólon pode recuperar os hidratos de carbono não absorvidos, prevenindo a desnutrição.<sup>1</sup>

Pode existir **má absorção de lactose secundária** a doenças intestinais subjacentes.<sup>1</sup> Tem sido relatada em condições que afetam a integridade da mucosa ou a função do intestino delgado.<sup>4</sup> Entre as causas de deficiência secundária de lactase estão, por ex.: gastroenterite, doença celíaca não controlada,<sup>2,4,8,10,11</sup> uso de antibióticos,<sup>3,5</sup> doença inflamatória intestinal, quimioterapia,<sup>2,5,10</sup> desnutrição grave,<sup>5,8</sup> esclerose sistémica,<sup>4</sup> sobrecrescimento bacteriano<sup>2</sup> ou doença parasitária (por ex., giardíase ou criptosporidiose).<sup>8,10</sup> O tratamento da doença subjacente pode restaurar os níveis de lactase,<sup>9</sup> permitindo o consumo de produtos com lactose.<sup>8</sup> A IL temporária provocada por gastroenterite infecciosa pode ser relevante, especialmente em bebés para os quais o leite é o alimento básico.<sup>4</sup>

A maioria dos casos de intolerância ao leite em crianças pequenas é devida a **alergia a proteínas do leite** de vaca e não à deficiência de lactase. A alergia, uma reação mediada por IgE,<sup>5</sup> provoca eczema, urticária, transtornos digestivos, rinite, asma ou reações anafiláticas.<sup>7</sup>

## Epidemiologia

A IL é muito comum em adultos,<sup>1,5,12</sup> embora a prevalência exata não seja clara.<sup>12</sup> Em média, cerca de 65% da população adulta é intolerante à lactose.<sup>3</sup>

A deficiência em lactase apresenta variações regionais e étnicas.<sup>1,2,6</sup> A prevalência de níveis elevados de lactase na idade adulta é maior nas populações do norte da Europa<sup>1,3,5,8</sup> (até 90%), menos frequente no sul da Europa e no Médio Oriente (30%-60%),<sup>2</sup> e baixa em algumas comunidades negras e do Leste Asiático, onde, tradicionalmente,

# Intolerância à lactose

DATA 2024-03-15 | AUTOR Aurora Simón, Farmacêutica

a alimentação dos adultos não inclui leite.<sup>1,3,5</sup> As variações refletem a herança genética e a prevalência de deficiência de lactase primária nas diversas populações.<sup>4</sup>

A IL secundária é mais comum em crianças, particularmente em países em desenvolvimento, onde as infeções são uma causa comum.<sup>3</sup>

## Manifestações clínicas

Os sintomas de IL incluem dor e distensão abdominal, flatulência, náuseas e diarreia algumas horas após a ingestão de lactose.<sup>1,3,8,9</sup> Podem existir borborigmos.<sup>3,4,8,12</sup> Geralmente, nos adultos, a diarreia não é o sintoma predominante. Nas crianças, as fezes podem ser volumosas, espumosas e aquosas.<sup>1</sup> Menos comumente têm sido relatados sintomas extraintestinais: cefaleia, dor muscular e articular, perda de concentração, entre outros.<sup>3,8</sup> Contudo, a existência de uma síndrome sistémica é controversa e não está claramente elucidado o seu mecanismo patogénico.<sup>8</sup>

Os sintomas de IL manifestam-se entre 30 minutos a 1-2 horas após a ingestão de produtos lácteos.<sup>3,6</sup> Muitas pessoas com má absorção não apresentam sintomas após exposição à lactose, o que significa que intervêm outros fatores.<sup>5</sup> A intensidade dos sintomas depende da quantidade de lactose consumida e da tolerância individual.<sup>1,9</sup> Também se relaciona com a variabilidade na hipersensibilidade intestinal individual,<sup>1,2,4</sup> e no tempo de trânsito no intestino delgado.<sup>2-4,8</sup> O limiar de tolerância à lactose depende de fatores como a expressão residual de lactase, a ingestão com outros alimentos<sup>8</sup> e a composição do microbioma intestinal.<sup>8,11,12</sup>

## Avaliação

O diagnóstico de IL pode ser realizado com base nas características clínicas, sendo raramente necessários testes especializados.<sup>5</sup> Para excluir causas secundárias é essencial considerar a história médica, familiar e dietética.<sup>3</sup>

A IL é suspeitada em pessoas com sintomas que ocorrem algumas horas após ingestão significativa de lactose<sup>1</sup> e com alívio sintomático considerável e sustentado após uma dieta sem lactose.<sup>1,10</sup> Pode iniciar-se um período de teste eliminando os alimentos que contêm lactose durante duas semanas, prestando muita atenção às rotulagens. Se os sintomas desaparecem, mas recorrem com a reintrodução desses produtos, provavelmente a causa será a IL.<sup>3,5,13</sup>

As pessoas com sintomas graves ou sinais de alarme, necessitam de avaliação endoscópica e/ou por imagem, para descartar perturbações orgânicas. Esses sinais incluem: início após os 50 anos, sangramento retal, dor ou diarreia noturna, dor abdominal progressiva, perda de peso inexplicável, febre ou outros sintomas sistémicos, alterações laboratoriais (deficiência de ferro, proteína C reativa elevada ou calprotectina nas fezes), história familiar de síndrome do intestino irritável (SII) ou de cancro colorretal. As pessoas com sintomas persistentes apesar da restrição alimentar de lactose devem ser avaliadas. Sintomas similares podem surgir por intolerância a outros hidratos de carbono.<sup>1</sup>

Existem alguns exames mais específicos, que podem ser utilizados para confirmação do diagnóstico:

- O **teste respiratório do hidrogénio** é um método simples e não invasivo,<sup>2</sup> com alta sensibilidade.<sup>8</sup> Na fermentação da lactose pelas bactérias do cólon há produção de hidrogénio, que é absorvido passando ao sangue e é parcialmente excretado pelos pulmões.<sup>5,8</sup> Assim, a má absorção de lactase pode ser

determinada medindo-se a concentração de hidrogénio exalado.<sup>5</sup> Para a realização do teste é ingerida uma solução oral de lactose após o jejum noturno, sendo coletadas amostras de ar expirado em série para medir os níveis de hidrogénio. Um aumento superior a 20 partes por milhão (ppm) de hidrogénio no ar expirado é considerado diagnóstico.<sup>2,3,5,8</sup> A avaliação de sintomas da intolerância após a ingestão de lactose é parte integrante do teste.<sup>1</sup> Podem ser observados resultados falso-negativos após uso recente de antibióticos<sup>1,5,8</sup> ou em indivíduos que não são excretadores de hidrogénio (até 20% das pessoas).<sup>1</sup> Resultados falso-positivos podem ser observados com sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado. Deve evitar-se o tabagismo ou o exercício físico suficiente para produzir hiperventilação (2 horas antes do teste), os hidratos de carbono complexos e os laticínios (12 horas antes), os antibióticos (quatro semanas antes)<sup>1,8</sup> e a limpeza do cólon para procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos (pelo menos duas semanas antes).<sup>1</sup>

- O **teste de tolerância à lactose**, menos utilizado atualmente,<sup>1</sup> envolve a administração de uma dose de lactose após o jejum (50 g em adultos<sup>1,4,8</sup>), observando o aumento na glicemia em intervalos subsequentes.<sup>5</sup> Um aumento  $\geq 20$  mg/dL em relação aos valores basais de glicemia resulta da digestão adequada da lactose.<sup>2</sup> Um aumento  $< 20$  mg/dL com desenvolvimento de sintomas é diagnóstico de má absorção de lactose.<sup>1</sup> Podem ocorrer resultados falso-negativos em pessoas com diabetes e falsos positivos em caso de sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado.<sup>1,3</sup>
- A **biópsia do intestino delgado** permite avaliar diretamente a atividade enzimática da lactase.<sup>1,8</sup> Geralmente, é um método muito pouco invasivo para uma condição leve,<sup>3,5,8</sup> indicado apenas para descartar causas secundárias de IL.<sup>3</sup> Atualmente, é pouco utilizado.<sup>8</sup>
- Os **testes genéticos** detetam apenas deficiência de lactase primária e só podem ser usados nas populações que provavelmente terão esse polimorfismo.<sup>1,6,12</sup> Os testes genéticos têm maior sensibilidade e especificidade,<sup>3,8</sup> mas ainda não estão amplamente disponíveis.<sup>3</sup>
- O **teste de gaxilose** (4-galactosilxilose) deteta má absorção de lactose com base no aumento dos níveis de D-xilose no soro e na urina após administração deste análogo sintético da lactose.<sup>1</sup>

## Tratamento e abordagem da intolerância à lactose

### Modificação dietética

Na deficiência de lactase primária adquirida os sintomas podem ser controlados com a redução ou eliminação do consumo de produtos com lactose.<sup>8,9</sup> A eliminação completa não é necessária;<sup>1,5,7,12</sup> uma restrição da sua ingestão é muitas vezes suficiente para aliviar os sintomas de IL.<sup>1,5</sup> As pessoas com IL toleram quantidades variáveis de lactose;<sup>5,12</sup> a maioria pode consumir pequenas quantidades.<sup>7,12,13</sup> Embora a ingestão de uma dose elevada, como 50 g de lactose ( $\approx 1$  litro de leite), cause geralmente sintomas, a maioria das pessoas com IL pode ingerir cerca de 12 g de lactose ( $\approx 250$  mL de leite) sem sintomas<sup>4,5,10,14</sup> e ter boa tolerância a produtos lácteos fermentados.<sup>14</sup> O limiar de tolerância aumenta se a lactose for consumida em conjunto com outros alimentos,<sup>5,8,10,13</sup> o que provavelmente retarda o esvaziamento gástrico, permitindo que a lactose disponha de mais tempo para ser hidrolisada,<sup>10,12</sup> ou com a toma em quantidades fracionadas ao longo do dia.<sup>5,7,10,13</sup> Por outra parte, o consumo diário de produtos

# Intolerância à lactose

DATA 2024-03-15 | AUTOR Aurora Simón, Farmacêutica

com lactose pode ser melhor tolerado do que o intermitente.<sup>1</sup> Os queijos duros, de longa maturação, têm baixo teor de lactose.<sup>4,5,13</sup> A maior parte da lactose encontra-se no soro do leite e o queijo é feito da porção sólida. Além disso, durante o processo de maturação, a lactose é metabolizada pelas bactérias lácticas, pelo que a quantidade final de lactose no queijo maturado é pequena.<sup>14</sup> Os níveis de lactose na manteiga são também muito baixos.<sup>6,7,13</sup> Os queijos frescos geralmente são bem tolerados em pequenas quantidades.<sup>13</sup> O iogurte pode ser também bem tolerado, pois contém bactérias que hidrolisam parcialmente a lactose, e também pela sua consistência mais espessa, que torna mais lento o trânsito intestinal,<sup>5-7</sup> otimizando assim a ação da lactase residual.<sup>6</sup> Contudo, os iogurtes com lactose adicionada após a fermentação podem causar sintomas.<sup>1</sup>

Os produtos lácteos são importantes fontes de cálcio, vitamina D,<sup>5,12,14</sup> proteínas de alto valor biológico,<sup>14</sup> potássio, magnésio, riboflavina e outros nutrientes.<sup>12</sup> Assim, a exclusão permanente destes produtos da dieta pode resultar em deficiências nutricionais.<sup>3,14</sup> As pessoas com uma ingestão inadequada podem necessitar de suplementação de cálcio ou vitamina D.<sup>1,3,4</sup>

A lactose também é um aditivo alimentar bastante utilizado ("lactose oculta").<sup>8</sup> É adicionada a certos alimentos processados, o que deve ser considerado por quem tolera apenas quantidades muito pequenas.<sup>9</sup> É importante ler a rotulagem dos produtos.<sup>5,9</sup> Fontes inesperadas de lactose incluem: refrigerantes, cervejas,<sup>5</sup> bolos, cereais, molhos, pães,<sup>5,13</sup> margarinas, carnes processadas e refeições preparadas.<sup>4,5,8,13</sup>

Os medicamentos podem conter lactose como excipiente.<sup>9</sup> É amplamente utilizada em comprimidos e cápsulas, mas também pode estar presente em inaladores de pó seco, produtos liofilizados, soluções de revestimento e algumas preparações líquidas.<sup>11</sup> Os medicamentos com lactose, geralmente, não precisam ser evitados.<sup>1</sup> O teor de lactose nos medicamentos orais é geralmente pequeno em comparação com os alimentos (< 2 g/dia),<sup>11</sup> sendo, frequentemente, inferior a 400 mg por unidade de toma.<sup>7</sup> A menos que exista IL grave, é improvável que a lactose presente em formas farmacêuticas sólidas (comprimidos ou cápsulas) cause sintomas graves.<sup>1,7,11</sup> Em caso de IL grave, para saber se existe lactose num medicamento pode ser consultado o Resumo das Características do Medicamento ou o Folheto Informativo. Para determinar o teor exato, geralmente, será necessário contactar o titular da autorização do medicamento. Para evitar a lactose, pode ser necessário o uso de marcas ou vias de administração diferentes, ou de medicamentos alternativos.<sup>11</sup>

## Outras abordagens

Algumas pessoas com IL consomem substitutos do leite (bebidas vegetais) como alternativa, mas estas contêm menos nutrientes.<sup>5,14</sup> Atualmente, há uma maior disponibilidade de produtos lácteos pré-hidrolisados ou com redução do teor de lactose.<sup>10</sup> Podem melhorar os sintomas,<sup>2</sup> mas não os reduziram consistentemente nos estudos realizados.<sup>12</sup>

Existem suplementos de lactase que podem ser tomados com alimentos que contenham lactose.<sup>1,2,5</sup> A lactase exógena pode ser administrada com o leite ou na forma de cápsulas, comprimidos ou líquidos antes da ingestão de produtos lácteos.<sup>14</sup> A suplementação melhora os sintomas,<sup>4</sup> embora os resultados variem entre indivíduos.<sup>1</sup> Os estudos que avaliaram a eficácia da reposição enzimática nos sintomas de IL mostraram resultados divergentes,<sup>1,7</sup> devido principalmente a limitações nos critérios de inclusão e à não utilização de métodos validados para avaliação dos sintomas.<sup>1</sup> São necessários mais estudos.<sup>1,14</sup>

Uma abordagem alternativa é a toma de probióticos que produzem lactase no intestino (por ex., *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium longum* ou *Bifidobacterium animalis*).<sup>4</sup> São estirpes capazes de expressar a atividade enzimática da  $\beta$ -galactosidase, que têm sido propostas como tratamento adjuvante. Poderiam melhorar a tolerância a pequenas quantidades de lactose, mas os efeitos variam com o probiótico utilizado.<sup>8</sup> O seu benefício não está bem estabelecido,<sup>6,14</sup> uma vez que duas revisões sistemáticas mostraram resultados antagónicos.<sup>6</sup> Os estudos apresentam limitações no tamanho da amostra e diferenças nos critérios de inclusão, tipos e concentrações de probióticos.<sup>14</sup>

Tem sido sugerido que a administração regular de quantidades crescentes de lactose pode melhorar os sintomas em pessoas intolerantes por um mecanismo de adaptação colónica;<sup>8,14</sup> contudo, existem poucos estudos sobre essa abordagem<sup>8</sup> e os resultados são ainda contraditórios.<sup>4</sup>

Os bebés com deficiência congénita de lactase necessitam ser alimentados com fórmulas sem lactose.<sup>5</sup> Na deficiência de lactase secundária o tratamento deve ser direcionado para o distúrbio subjacente,<sup>3,5</sup> o que pode levar à restauração da atividade da lactase.<sup>1</sup> Os bebés com deficiência de lactase pós-gastroenterite podem mudar temporariamente para uma fórmula sem lactose.<sup>5</sup>

**Em resumo,** a restrição dietética de produtos contendo lactose é a principal intervenção na IL.<sup>8</sup> Contudo, muitas pessoas podem tolerar alguns produtos com lactose utilizando certas estratégias dietéticas. São necessários estudos científicos que avaliem a eficácia e segurança das outras abordagens para a gestão da IL.<sup>14</sup>

## Referências bibliográficas

1. Hamner HF, Högenauer C. Lactose intolerance and malabsorption: Clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate®, topic last updated: Jan 11, 2022.
2. Micic D, Rao VL, Rubin DT. Clinical Approach to Lactose Intolerance. JAMA. 2019 Sep 26. doi: 10.1001/jama.2019.14740.
3. Malik TF, Panuganti KK. Lactose Intolerance. 2023 Apr 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [accedido a 26-12-2023] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>
4. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. Gut. 2019 Nov; 68(11): 2080-2091. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318404.
5. Shah S. Lactose Intolerance - Causes, Symptoms, and Treatment. Patient Info Professional Reference. Last updated 24 Jun 2022. [accedido a 20-11-2023] Disponível em: <https://patient.info/doctor/lactose-intolerance-pro>
6. Toca MDC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Lactose intolerance: myths and facts. An update. Arch Argent Pediatr. 2022 Feb;120(1):59-66. doi: 10.5546/aap.2022.eng.59.
7. Intolerância aux lactose chez les adultes. Rev Prescrire. 2015; 35(381): 533-4.
8. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive

- Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. Nutrients. 2018 Nov 1;10(11):1599. doi: 10.3390/nu10111599.
9. Intolerancia a la lactosa. Collegi de Farmacèutics de Barcelona. Última actualització: Octubre 2021. [accedido a 26-12-2023] Disponível em: <https://www.farmacauticonline.com/es/intolerancia-a-la-lactosa/>
  10. Fernández-Bañares F. Carbohydrate Maldigestion and Intolerance. Nutrients. 2022 May 4; 14(9): 1923. doi: 10.3390/nu14091923.
  11. Prescribing in lactose intolerance and how to identify lactose free medicines – SPS - Specialist Pharmacy Service. [accedido a 26-12-2023] Disponível em: <https://www.sps.nhs.uk/articles/prescribing-in-lactose-intolerance-and-how-to-identify-lactose-free-medicines/>
  12. Jansson-Knodell CL, Krajicek EJ, Savaiano DA, Shin AS. Lactose Intolerance: A Concise Review to Skim the Surface. Mayo Clin Proc. 2020 Jul; 95(7): 1499-1505. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.036.
  13. Lactose intolerance. Lactose intolerance - Better Health Channel. [accedido a 26-12-2023] Disponível em: <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/lactose-intolerance>
  14. Santos GJ, Rocha R, Santana GO. Lactose intolerance: what is a correct management? Rev Assoc Med Bras (1992). 2019 Feb; 65(2): 270-275. doi: 10.1590/1806-9282.65.2.270.