



NATALY MENDES VAZ

**INTOLERÂNCIA A LACTOSE CONGÊNITA: REVISÃO DE
LITERATURA**

Cuiabá/MT

2023

NATALY MENDES VAZ

**INTOLERÂNCIA A LACTOSE CONGÊNITA: REVISÃO DE
LITERATURA**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado à
Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina, da
Faculdade Fasipe, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina
Orientador(a): Profº Dra. Thais Leal Silva

Cuiabá/MT

2023

NATALY MENDES VAZ

**INTOLERÂNCIA A LACTOSE CONGÊNITA: REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

Professor Orientador: Dra. Thaís Leal Silva
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a): Prof. Me. Michell Charles de Souza Costa
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a): Prof. Esp. Wdisson Cleber da Costa Fontes
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Profº. Me. Laura Marina S. Maia de Athayde
Coordenador do Curso de Biomedicina
FASIPE - Faculdade CPA

**Cuiabá- MT
2023**

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado as pessoas mais importantes da minha vida, aos meus pais, Lindiomar e Nivia, pois é graças a eles que hoje posso concluir o meu curso. Jamais mediram esforços para me ajudar e me incentivar nesse processo difícil e cheio de desafios, sempre me incentivando e inspirando. Foi com essa força e inspiração que consegui alcançar um dos meus sonhos, minha formação em Biomedicina, e é com essa força e dedicação que almejo muito mais.

Gratidão.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço a Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

- Aos meus pais e irmão que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava a realização deste trabalho.

- A professora Thais Leal, por ter sido minha orientadora e ter desempenhado essa função com dedicação e amizade.

- A todos aqueles que participaram e contribuíram de alguma forma, para realização deste trabalho.

- As minhas amigas de curso, Leticia Mylena, Alexya Baicco e Ryane Salles, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiência que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando.

EPÍGRAFE

Como maçãs de ouro em salvas de prata, assim é a palavra dita a seu tempo. Como pendants de ouro e gargantilhas de ouro fino, assim é o sábio repreensor para o ouvido que ouve.

Provérbios 25: 11-12

VAZ, Nataly Mendes. INTOLERÂNCIA A LACTOSE CONGÊNITA: REVISÃO DE LITERATURA. 2023. 31 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

RESUMO

A intolerância à lactose congênita é uma rara doença autossômica recessiva grave, com sintomas como diarreia aquosa, meteorismo e desnutrição, que se iniciam alguns dias após o nascimento, no início da amamentação. As justificativas mais comuns identificadas para esse distúrbio são mutações sem sentido ou códons de parada prematuros na região de codificação do gene da lactase-florizina hidrolase. O objetivo deste trabalho foi descrever a fisiopatologia da intolerância à lactose congênitas e suas formas de diagnóstico e tratamento. Para isso, foram pesquisados artigos publicados entre os anos de 2006 a 2023 nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola em bases de dados científicas que abordavam a temática da intolerância à lactose congênita. Em nossa análise de dados observamos que as pesquisas publicadas sobre a intolerância à lactose congênita estão associadas aos fatores genéticos envolvidos na doença, principalmente mutações na região codificada da lactase (LCT) envolvendo o gene da lactase florizina hidrolase (LPH), mas sua etiologia ainda não está totalmente elucidada. Por ser uma doença rara e que pode ser fatal, é de extrema importância entender como essa patologia afeta os recém-nascidos, e a realização do diagnóstico preciso e precoce possibilita melhor tratamento e qualidade de vida ao paciente.

Palavra-chave: Intolerância a lactose, lactase, congênita.

VAZ, Nataly Mendes. INTOLERÂNCIA A LACTOSE CONGÊNITA: REVISÃO DE LITERATURA. 2023. 32 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

ABSTRACT

Congenital lactose intolerance is a rare, severe autosomal recessive disease, with symptoms such as watery diarrhea, meteorism and malnutrition, which begin a few days after birth, at the beginning of breastfeeding. The most common justifications identified for this disorder are nonsense mutations or premature stop codons in the coding region of the lactase-phlorizin hydrolase gene. The aim of this study was to describe the pathophysiology of congenital lactose intolerance and its forms of diagnosis and treatment. For this, articles published between the years 2006 to 2023 in Portuguese, English and Spanish in scientific databases that addressed the issue of congenital lactose intolerance were searched. In our data analysis, we observed that published research on congenital lactose intolerance is associated with the genetic factors involved in the disease, mainly mutations in the lactase encoded region (LCT) involving the lactase phlorizin hydrolase (LPH) gene, but its etiology remains unclear. is not fully elucidated. As it is a rare disease that can be fatal, it is extremely important to understand how this pathology affects newborns, and making an accurate and early diagnosis enables better treatment and quality of life for the patient.

Keywords: Lactose, lactase, congenital intolerance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Hidrólise da Lactose.....	14
Figura 2: Composição do leite de vaca integral.....	15
Figura 3: Hidrólise da lactose e absorção nas microvilosidades das células do intestino delgado.....	16
Figura 4: Sobreposição clínica entre alergia ao leite de vaca e intolerância à lactose.....	18

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Tipos de Intolerância à Lactose.....	17
Quadro 2: Intolerância à Lactose congênita.....	23

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Objetivos	13
1.1.1 Objetivo Geral	13
1.1.2 Objetivos Específicos	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Fisiopatologia da intolerância à lactose congênita	14
2.2 Tipos de intolerância à lactose	16
2.3 A alergia a proteína do leite	17
2.4 Principais formas de diagnóstico	18
2.5 Tratamento da intolerância à lactose congênita	20
3. METODOLOGIA	22
4. INTERPRETAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS	23
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
6. REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

A lactose (beta-galactosil-1,4-glicose), é um dissacarídeo que está no leite de mamíferos e em derivados, sendo insubstituível para o desenvolvimento e crescimento do bebê por ser a principal fonte de carboidratos para os recém-nascidos. A lactose ao ser hidrolisada pela enzima β -galactosidase, conhecida como lactase, produz os monossacarídeos glicose e galactose (a qual será convertida em glicose também no fígado), que são absorvidos pelas células do intestino (MARCON, DIAS, BENINCÁ, 2018).

A intolerância à lactose (IL) é uma patologia que é caracterizada pela deficiência de lactase, enzima que digere a lactose, sendo a doença classificada em três tipos principais, entre eles a primária, secundária e congênita. Os termos hipolactasia e intolerância à lactose são frequentemente considerados sinônimos, porém há diferenças nas suas definições. A má absorção e digestão de lactose ocorre devido a diminuição na capacidade de hidrolisar a lactose, que é resultante da hipolactasia. A hipolactasia é definida como a diminuição da atividade de enzima lactase na mucosa do intestino delgado também denominada recentemente de “lactase não persistente” (MATTAR e MAZO, 2010).

Um dos tipos de IL, é a IL congênita, descrita como um problema genético raro que presente desde o nascimento, na qual a criança tem ausência total de lactase, possuindo sintomas como flatulência, dores abdominais, diarreia e desidratação. Na IL congênita, há a impossibilidade de absorção do carboidrato pela falta da produção da enzima β -galactosidase (conhecida popularmente como Lactase), diminuindo o pH intestinal e ocasionando os problemas gastrointestinais e, conseqüentemente impossibilitando o consumo de lactose na dieta. As Intolerâncias a Lactose necessitam de um diagnóstico e tratamento

precoce, principalmente a congênita, que por estar presente em recém-nascidos é uma doença mais complexa e delicada, pois, se o diagnóstico for tardio, pode ocorrer desidratação e acidose metabólica, podendo ser potencialmente fatal (MATTAR e MAZO, 2012; WANES, HUSEIN, NAIM, 2019).

A IL pode ser confundida com a alergia do leite de vaca, pois na ausência de digestão da lactose, esta pode ser fermentada pela microbiota intestinal desencadeando sintomas que incluem dor abdominal, distensão abdominal, flatulência e diarreia, sendo estes sintomas gastrointestinais comuns à alergia ao leite de vaca, o que pode levar à confusão de diagnóstico e ao tratamento errado (DI COSTANZO e CANANIA, 2019).

De acordo com Storhaug et al. (2017) estima-se que a prevalência de pessoas com intolerância à lactose a nível mundial seja de 68%, contudo não há dados específicos a respeito da intolerância à lactose congênita. Por ser uma doença rara e que pode ser fatal, é de extrema importância entender como essa patologia afeta os recém-nascidos, e a realização do diagnóstico preciso e precoce possibilita melhor tratamento e qualidade de vida do paciente. Assim reforça-se a importância de trabalhos que descrevam as características da doença e suas formas de diagnósticos.

O diagnóstico da IL, pode ser feito por biópsia de um fragmento da mucosa intestinal em que é medido a atividade da lactase no jejuno, teste genético, teste oral de tolerância a lactose e o teste de respiração do hidrogênio, contudo em todos os testes há algumas limitações e se torna-se complexo sua realização em recém-nascidos (STORHAUG, et al., 2017). Diante da gravidade da doença para os recém-nascidos, questiona-se a respeito dos aspectos fisiopatológicos da doença e as formas mais eficazes de diagnóstico precoce, para que se tenha o correto tratamento da intolerância à lactose.

Nesse contexto, nossa hipótese é de que para o correto diagnóstico da IL congênita é necessário a anamnese e acompanhamento médico após o nascimento, e que de fato ainda não há um único teste livre de erros que deva ser realizado. O importante é que cada paciente seja avaliado de forma individualizada, e que sejam utilizados métodos de diagnósticos menos invasivos, por se tratar de pacientes recém-nascidos que possuem maior vulnerabilidade. Complementa-se que a ampliação do conhecimento a respeito dessas doenças congênitas raras é indispensável para a realização do

diagnóstico precoce e início imediato do tratamento para que não haja danos para a criança.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo geral do trabalho é descrever a fisiopatologia da intolerância à lactose congênitas e suas formas de diagnóstico e tratamento.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Descrever como ocorre a intolerância à lactose congênita;
- Conhecer as formas de diagnóstico da doença congênita;
- Definir os riscos decorrentes da demora ou erro no diagnóstico e tratamento da doença em recém-nascidos.

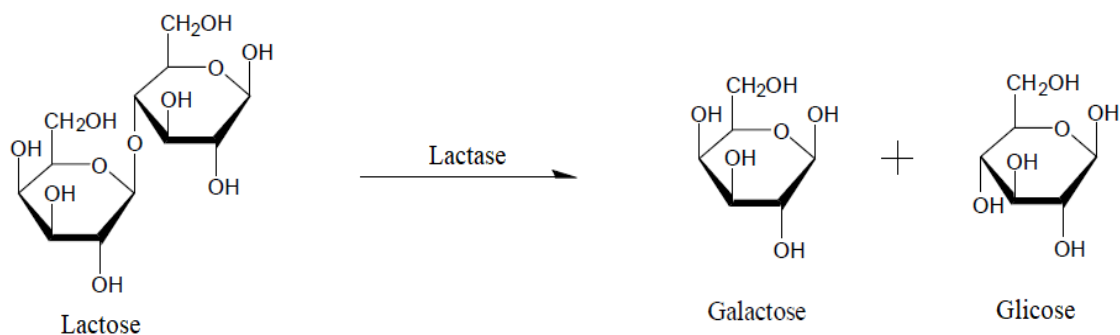
2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia da intolerância à lactose congênita

A intolerância à lactose congênita é uma rara doença autossômica recessiva grave, com sintomas como diarreia aquosa, meteorismo e desnutrição, que se iniciam alguns dias após o nascimento, no início da amamentação. As justificativas mais comuns identificadas para esse distúrbio são mutações sem sentido ou códons de parada prematuros na região de codificação do gene da lactase-florizina hidrolase (LPH) (MATTAR e MAZO, 2010).

Os sintomas mais comuns da IL são diarreia aquosa, desidratação e desnutrição que começam a aparecer nos primeiros dias de vida após a amamentação. Os sintomas provavelmente ocorrem devido à ausência da enzima lactase durante a passagem da lactose pelo trato digestivo, a qual é responsável pela hidrólise da lactose (Figura 1).

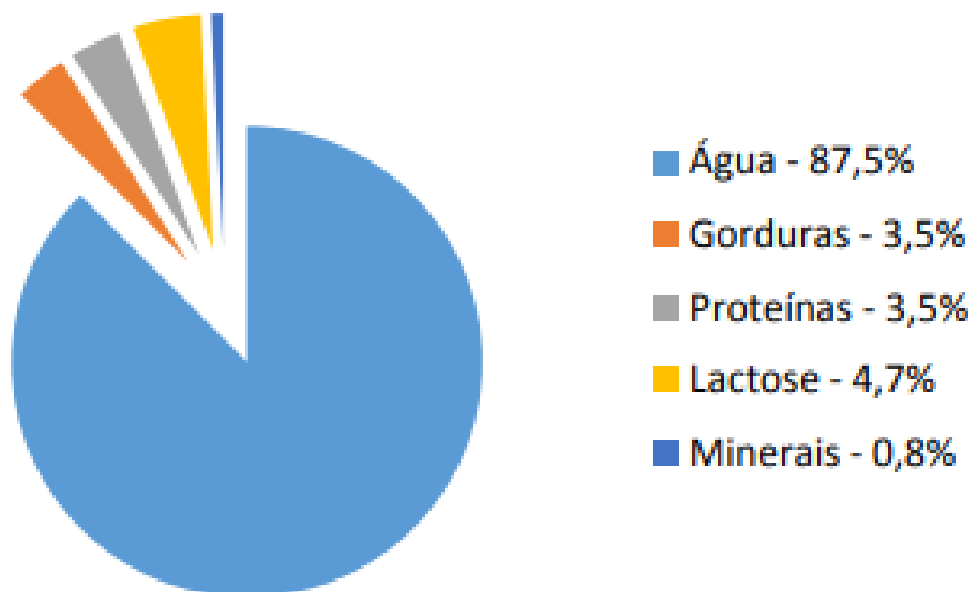
Figura 1: Hidrólise da Lactose



Fonte: ADAPTADO DE ROBLES; RONNY (2020)

O principal alimento para os recém-nascidos é o leite possuindo em sua composição água, gorduras, proteínas e minerais (Figura 2). Este pode ser de origem materna, no qual a porcentagem de lactose no leite humano é de cerca de 7%, ou ser de origem animal, como o leite de vaca, em que a porcentagem de lactose é de cerca de 4,7% (ARROYO, 2010; MARCON et al., 2018).

Figura 2: Composição do leite de vaca integral



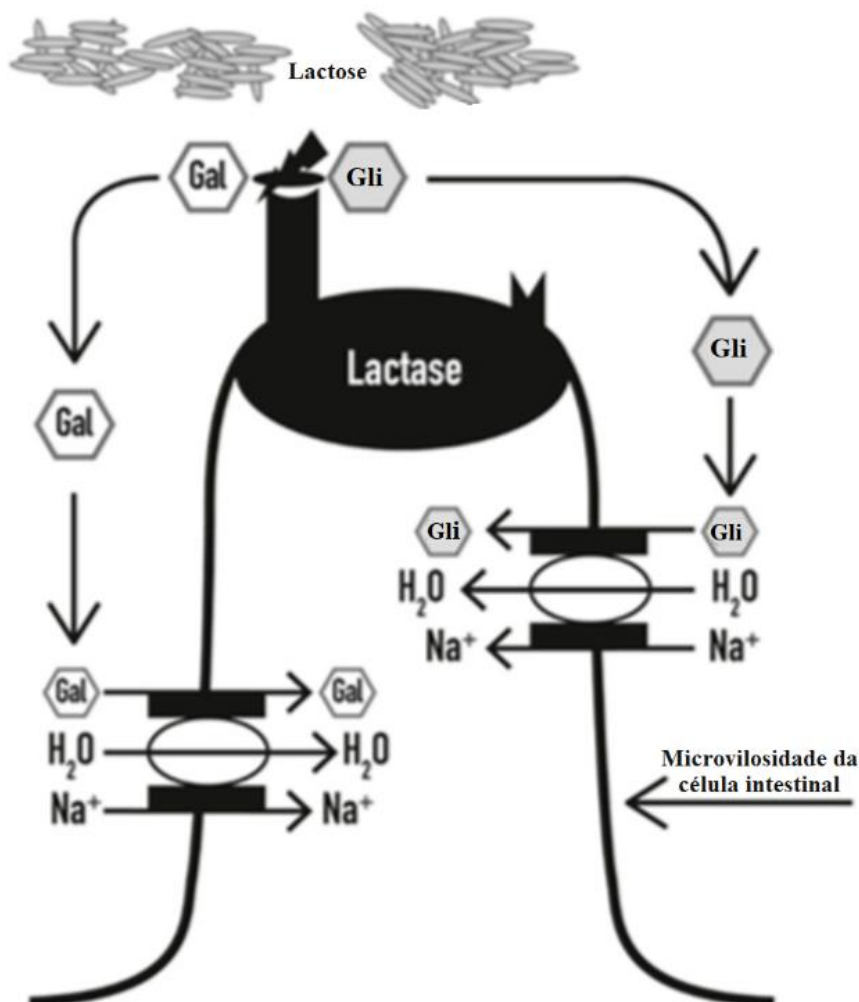
Fonte: MARCON et al., 2018

O alimento com a lactose ao chegar no intestino grosso, sofre a ação das bactérias da flora intestinal que realizam a fermentação, liberando ácido láctico, acético e gases, como o metano, hidrogênio, nitrogênio e dióxido de carbono. Esses componentes são responsáveis por causar aumento da osmolaridade d'água e diminuição do peristaltismo dos músculos do cólon, devido a redução do pH intestinal, favorecendo para que ocorra diarreia osmótica, cólicas, flatulência e desconforto abdominal. Nos recém-nascidos esses sintomas são severos e se não tratados causam rápida desidratação e perda de eletrólitos, que levam ao óbito (MORTOZA, 2012).

Existem pessoas que são resistentes a ação da lactase, mantendo o nível de atividade da lactase após o desmame. Provavelmente esse fator está relacionado a uma mutação genética favorável à tolerância à lactose que ocorreu

a milhares de anos, em lugares onde o consumo de leite não fermentado e derivados era relevante. (MATTAR e MAZO, 2010).

Figura 3: Hidrólise da lactose e absorção nas microvilosidades das células do intestino delgado



Fonte: ADAPTADO DE ROBLES AND RONNY PRIEFER (2020)

2.2 Tipos de intolerância à lactose

Os principais tipos de intolerância à lactose são a primária, secundária e congênita (Quadro 1). Na primária, ocorre a mal absorção ontogenética da lactose ou hipolactasia primária adulta, que é a tendência natural do organismo em diminuir a produção de lactase com o passar do tempo, sendo esta, a mais comum. Este é um fenômeno autossômico recessivo (MATTAR; MAZO, 2010).

A IL secundária ocorre após alguma alteração na mucosa intestinal, em decorrência de alguma doença ou lesão que propicie a perda das células epiteliais que produzem a lactase, podendo a atividade enzimática voltar a função normal à medida que as células vão se recuperando (ARROYO, 2010). Entre as doenças que podem levar a essas alterações estão: diarreia infecciosa, desnutrição, doença celíaca, alergia a proteína do leite, úlcera duodenal, fibrose cística, colite ulcerativa, Doença de Crohn, Síndrome de cólon irritável, giardíase e uso prolongado de antibióticos. Além disso, a intolerância pode ser causada também por cirurgias do aparelho digestivo, como gastrostomias, ileostomias, colostomias, ressecções intestinais e anastomoses de delgado (TÉO, 2002; GASPARIN, 2010).

O outro tipo de intolerância é a congênita, na qual é a mais rara de acontecer, em que há ausência total de lactase desde o nascimento. É uma doença genética de caráter autossômico recessivo, na qual o indivíduo necessita apresentar duas cópias do gene com alelo recessivo para ocasionar a deficiência. Geralmente a criança possui diversos episódios de diarreia, podendo gerar desidratação e desnutrição (PALACIOS; HERKENHOFF, 2015).

Quadro 1: Tipos de intolerância à lactose

Tipos	Patogênese
Primária	Redução da lactase de forma natural do organismo, sendo um fenômeno autossômico recessivo.
Secundária	Incapacidade temporária de digerir a lactose causada por qualquer condição lesione a mucosa intestinal ou a reduções da área de superfície funcional da mucosa.
Terciária	Atividade enzimática da lactase ausente desde o nascimento.

Fonte: Própria do autor

2.3 A alergia a proteína do leite

Comumente o diagnóstico de IL é confundido com a alergia a proteína do leite, pois ambas as doenças apresentam sintomas parecidos (Figura 4). No caso da alergia a proteína do leite, não se pode consumir leite nem seus derivados (CUNHA, 2008). A alergia ocorre por meio da ativação do sistema imunológico,

causando sinais e sintomas após a ingestão do alimento. A caseína, lactoglobulina, lactoalbumina, soroalbumina e imunoglobulinas são as proteínas responsáveis pelos sintomas sendo eles: náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia, podendo ainda manifestar prurido, urticária, angioedema, broncoespasmo, alergia oral, esofagite eosinofílica, refluxo gastresofágico, cólicas, gastroenteropatia, eosinofílica, enteropatia e constipação intestinal crônica (GASPARIN, 2010).

Figura 4: Sobreposição clínica entre alergia ao leite de vaca e intolerância à lactose



Fonte: ADAPTADO DE HEINE et al., (2017)

Estudos indicam que 68% da população mundial tenha intolerância à lactose (STORHAUG, et al., 2017), sendo mais frequente em asiáticos e sul-americanos, além de ser mais comum na população negra, estando presente em cerca de 75% dos casos. A faixa etária mais acometida é entre 31 e 40 anos (BRANCO, 2018).

2.4 Principais formas de diagnóstico

A avaliação de intolerância à lactose é muitas vezes feita registrando sintomas durante um desafio de lactose, porém poucos estudos fizeram isso

usando uma abordagem cega. A interpretação desses sintomas autorrelatados pode ser comparado por respostas placebo, podendo levar a falhas no diagnóstico. Estudos com autorrelato da intolerância ao leite mostrou baixa sensibilidade (30-71%) e especificidade (25–87%) e assim, demonstrou-se que a prescrição de uma dieta com restrição de (JELLEMA et al., 2010; STORHAUG, et al., 2017).

Segundo Arroyo (2010) e Zychar (2017), a deficiência a lactose pode ser diagnosticada por meio de diversos tipos de métodos baseados na fisiopatologia e seus sintomas. Além da anamnese, exames complementares são de suma importância para investigar a doença. Tais como, biópsia intestinal, teste de tolerância à lactose, pesquisa de substâncias reductoras nas fezes, teste do pH fecal e teste do hidrogênio expirado.

A biópsia intestinal mostra a dosagem da atividade enzimática ou dosagem semiquantitativa por meio da histologia da mucosa intestinal, porém apresenta dificuldade em sua realização, principalmente em crianças. O teste de tolerância a lactose é feito a partir da interpretação da curva glicêmica, sendo coletada a glicemia em jejum e após ingestão de lactose, observando assim a diferença entre elas e sua curva. Quando a curva está plana, significa que a lactose não foi digerida. Além desses, substâncias reductoras presentes nas fezes e dejetos com pH menor que sete também são alguns indicativos de intolerância à lactose. Nas crianças, esse teste do pH fecal é mais sensível (ARROYO, 2010; ZYCHAR, 2017).

O teste respiratório do hidrogênio expirado é considerado padrão no diagnóstico de intolerância à lactose, ele usa como base a produção de hidrogênio pela fermentação da não absorção da lactose. Nesse teste o paciente tem que fazer uma restrição alimentar não consumindo nenhum alimento que contenha a lactose, não pode fumar, não pode tomar antibióticos e nem fazer exercício físico, em um período de 10 a 12 horas anterior a realização do teste. (MATTAR; MAZO, 2010).

Quando se compara com outras enzimas, a lactase aparece tarde na vida do feto. Em média 10% da atividade da lactase em adultos está presente no jejum de fetos de vinte e três semanas de gestação, assim aumentando 30% entre as semanas 26 e 34 da gravidez. A estimativa de um bebe prematuro, com

até seis meses de gestação, é que ele consiga absorver apenas 3% da lactose (ARROYO, 2010; ZYCHAR, 2017).

2.5 Tratamento da intolerância à lactose congênita

Independente do tipo de intolerância à lactose (primária, secundária e terciária) o método de tratamento a intolerância está relacionado a reeducação alimentar progressiva, e deve ser administrada com controle da dieta. Como a quantidade de lactose é variável para cada pessoa o profissional da saúde irá indicar a quantidade de lácteos que pode ser consumida. Usar suplementos de lactase também é um meio de tratamento (STORHAUG, et al., 2017).

O tratamento adequado da intolerância à lactose depende em grande parte da causa da doença. Tradicionalmente, o objetivo do tratamento tem sido reduzir a ingestão de lactose ou aumentar a enzima lactase disponível para digerir uma ingestão normal de lactose. Uma opção de tratamento é uma dieta sem lactose contudo isso é indicado apenas para pacientes com deficiência congênita de lactase, pois pode acarretar risco de deficiências nutricionais (DI RIENZO et al.,2013; YÜCE et al.,2016).

Alguns produtos não lácteos, como pão e alimentos processados, contêm lactose, portanto, os pacientes com uma dieta 100 % sem lactose devem verificar todos os rótulos dos alimentos. Os ingredientes que contêm lactose incluem leite em pó, soro de leite, margarina e creme adoçado (DI RIENZO et al., 2013). Em alguns produtos lácteos, como o iogurte, a lactose é fermentada por probióticos adicionados durante a fabricação (DI RIENZO et al.,2013).

Outro método de controle da intolerância à lactose é aumentar a presença de lactase no intestino delgado. O aumento da presença de lactase reduz os sintomas, permitindo a quebra adequada da lactose. Isso pode ser alcançado pelo consumo de comprimidos ou gotas de lactase com refeições contendo lactose. Os benefícios desse método incluem a facilidade de uso e a capacidade de seguir uma dieta sem restrições. As gotas de lactase podem até ser adicionadas ao leite materno, garantindo que os bebês obtenham todos os nutrientes necessários (DI RIENZO et al.,2013; PARKER; WATSON, 2017).

Muitos estudos foram feitos sobre o uso de probióticos para tratar a intolerância à lactose. Os probióticos podem ser usados em suplementos ou

adicionados a produtos que contenham lactose. Os probióticos com eficácia comprovada consistem em *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* ou *Lactobacillus* (USAI-SATTA et al., 2012). A cepa DDS-1 de *L. Ácido philus* demonstrou reduzir os sintomas de intolerância à lactose quando tomado como suplemento diário (PAKDAMAN et al., 2016). Além disso, muitas pessoas acreditam que o leite cru é melhor tolerado por pessoas intolerantes à lactose devido à presença da microflora. Estudos, no entanto, mostraram que o leite cru não reduz a má absorção de lactose em comparação com o leite pasteurizado. MUMMAH et al., 2014).

3. METODOLOGIA

Este trabalho de revisão bibliográfica foi de carácter descritivo e qualitativo, sendo elaborado a partir de pesquisas de artigos relacionado ao tema. A plataformas de busca utilizadas para a pesquisa foram: PubMed, Scielo, e Google Scholar utilizando as seguintes palavras chaves: “Intolerância à Lactose”, “intolerância à lactose congênita”, “diagnóstico” e “recém-nascidos”. A pesquisa de dados iniciou em agosto de 2022, e ocorreu até junho de 2023. No estudo foram incluídos artigos completos, escritos em português, espanhol ou inglês publicados entre os anos de 2006 a 2023. Como critério de exclusão foram descartados artigos não disponíveis na íntegra, e sem consonância com a temática do estudo. Foram utilizados para revisão bibliográfica 25 artigos.

4 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS

Durante a pesquisa bibliográfica foram encontrados a princípio 92 artigos científicos publicados entre os anos de 2006 e 2023 que tratavam sobre a deficiência de lactase, intolerância à lactose e intolerância à lactose congênita. Com a finalidade de responder nossos objetivos foram encontrados nas pesquisas 7 artigos científicos originais que se referiam especificamente sobre a intolerância à lactose congênita, os quais foram organizados em formato de quadro, no qual destacamos: autor e ano de publicação do artigo, título, objetivos e principais resultados (Quadro 2).

Quadro 2: Intolerância a lactose congênita

Autor e ano	Título	Objetivo	Principais resultados
UCHIDA, N. et al. 2012	Duas novas mutações no gene da lactase em um bebê japonês com deficiência congênita de lactase.	Reportar a primeira mutação na região codificada da lactase (LCT) no Japão.	Através desse artigo foi revelado duas novas mutações no LCTgene: c.4419>G(p.Y1473x) e no exon de sua mãe c.5387delA(p.D1796fs), sugerindo que pode haver mais casos de deficiência congênita de lactase que pode estar sendo tratada como alergia a proteína do leite de vaca.

FAZELI, et al., 2015.	Mutação no gene LCT, o primeiro relato de deficiência congênita de lactase diagnosticada na Europa central.	Investigar a influência das mutações na estrutura, biossíntese e função da lactase-florizina hidrolase (LPH) em genes mutantes das proteínas Y1473X e D1796fs.	Foi demonstrado que as proteínas mutantes Y1473X e D1796fs são proteínas que persistem predominantemente como uma proteína glicosilada rica em manose no retículo endoplasmático e são enzimaticamente inativas e, assim, desencadeiam o aparecimento da intolerância à lactose congênita.
SALA et al., 2012.	Deficiência congênita de lactase (CLD): identificação de uma nova mutação.	Descrever uma nova mutação de CLD em homozigose, no gene LCT.	O gene LCT onde foi observada a mutação, está localizado no cromossomo 2q.21 e é composto por 17 exons. Onze mutações foram descritas até o momento que causam CLD.
SINGH et al., 2020,	Células inflamatórias da mucosa colônica em crianças e adolescentes com deficiência de lactase.	Compreender as alterações histopatológicas envolvendo a inflamação de eosinófilos e mastócitos na mucosa colônica de crianças com	A mucosa colônica de crianças e adolescentes com DL tem aspecto histológico normal na maioria dos pacientes. No entanto, 35% dos pacientes podem demonstrar eosinófilo elevado que pode estar

		deficiência de lactase (DL).	associado a outras alergias alimentares, como a da proteína do leite de vaca. Na DL primária sem nenhuma comorbidade não há aumento de mastócitos e células linfocíticas na mucosa colônica.
DIEKMANN, et al., 2015,	A intolerância congênita a lactose é desencadeada por mutações graves em ambos os alelos do gene da lactase.	Investigar a influência de mutações na estrutura, biossíntese e função do gene da lactase florizina hidrolase (LPH).	O estudo sugere fortemente que o aparecimento de formas graves de CLD é provocada por mutações no gene LPH que ocorrem em um padrão de herança heterozigoto ou homozigoto composto.
BEHRENDT et al., 2009.	Trafico prejudicado e localização subcelular de uma lactase mutante associada a deficiência congênita de lactase.	Analisar os efeitos da mutação G1363S, no dobramento, tráfego e função da LPH.	Ao caracterizar, a nível molecular e subcelular, a mutação do gene de LPH, foi observado que na CLD, a LPH mutante acumula-se no retículo endoplasmático, mas pode parcialmente amadurecer a uma temperatura permissiva, sendo uma característica única para uma proteína envolvida em um defeito

			de má absorção de carboidratos envolvendo LPH.
KUOKKANEN, et al. 2006	Mutações na região traduzida do gene da lactase (LCT) fundamentam a deficiência congênita de lactase	Relatar o conhecimento molecular de CLD através da caracterização de cinco mutações distintas na região de codificação do gene da lactase (LCT).	Este estudo confirma que as deficiências de lactase humana estão relacionadas a variantes de DNA que afetam o gene LCT.

Com base nas informações obtidas pela análise de dados, observamos que os estudos originais a respeito da intolerância a lactose congênita estão relacionados a compreensão da etiologia da doença, buscando as regiões dos genes em que ocorrem as mutações genéticas que desencadeiam a doença. As principais mutações descritas, estão relacionadas a região codificada da lactase (LCT) envolvendo o gene da lactase florizina hidrolase (LPH), sendo importantes para futuros tratamentos relacionados a doença (BEHRENDT et al., 2009; DIEKMANN, et al., 2015; FAZELI, et al., 2015; KUOKKANEN, et al. 2006; SALA et al., 2012; UCHIDA, et al. 2012).

Como relatado nos artigos, é de suma importância para melhorar o entendimento e diagnóstico da patologia estudos das mutações na região codificada da lactase (LCT) e investigar a influência das mutações na estrutura, biossíntese e a função da lactase-florizina hidrolase (LPH) em indivíduos com CLD. Em comparação com outras enzimas, a lactase aparece mais tardiamente na vida do feto, chegando na taxa de 30% correspondente a vida adulta somente entre as semanas 26 e 34 da gravidez (ARROYO, 2010; ZYCHAR, 2017), o que talvez possa estar relacionado às frequentes mutações ocorridas na sua região de codificação.

Segundo Arroyo (2010) e Zychar (2017), a intolerância a lactose congênita pode ser diagnosticada por vários métodos baseados na fisiopatologia dos sintomas. SINGH et al., (2020) ao analisar as células presentes na mucosa colônica observou aumento de eosinófilos em alguns pacientes com intolerância a lactose, porém a análise de células não mostrou ser um fator que possa ser utilizado para diagnóstico diferencial da doença. Dessa forma, percebe-se que ainda não temos um teste eficaz e de baixo custo que possa ser fornecido a toda a população de recém-nascidos, dificultando estimar a prevalência da doença, o tratamento precoce e o diagnóstico diferencial em relação a alergia a proteína do leite de vaca.

A deficiência congênita de lactase foi descrita pela primeira vez na Finlândia em 1959, com uma prevalência estimada de 1 em 60.000 pessoas. Foi incluída no grupo das diarreias congênitas, doenças heterogêneas raras associadas a defeitos genéticos específicos. Os sintomas geralmente aparecem na primeira infância, e o curso e a prognose variam dependendo da causa subjacente.¹ A deficiência congênita de lactose é causada por níveis muito baixos ou ausentes de lactase-florizina hidrolase (comumente chamada de lactase) no intestino como resultado de uma mutação em LCT (MIM 603202) e tem um modo de herança autossômica recessiva.² A hidrólise adequada da lactose, o dissacarídeo presente no leite, é essencial para uma boa nutrição SALA (2015).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na intolerância à lactose estima-se que a prevalência de pessoas com essa patologia seja de 68%, contudo não há dados específicos a respeito da intolerância à lactose congênita e ainda pouco se sabe a respeito da sua etiologia. Por ser uma doença rara e que pode ser fatal, é de extrema importância entender como essa patologia afeta os recém-nascidos, e a realização do diagnóstico preciso e precoce possibilita melhor tratamento e qualidade de vida do paciente.

Observa-se que o diagnóstico da doença ainda é negligenciado, e que por falta de informação dos próprios profissionais da saúde, o paciente pode ser diagnosticado erroneamente com alergia a proteína do leite. Assim reforça-se a importância de trabalhos que descrevam as características da doença e suas formas diagnósticas.

No decorrer desse estudo, percebeu-se que existem poucos artigos e pesquisas que tratam do tema abordado, sendo a maior deles tentando desvendar as características genéticas da doença, que ainda permanece desconhecida. Nesse sentido, sugere-se que mais pesquisas sejam realizadas com a finalidade de proporcionar diagnóstico precoce para os recém-nascidos e acompanhamento e tratamento eficazes a fim de garantir melhor qualidade de vida para os indivíduos portadores da doença.

6. REFERÊNCIAS

MARCBEHRENDT, M. et al. Impaired trafficking and subcellular localization of a mutant lactase associated with congenital lactase deficiency. *Gastroenterology*, v. 136, n. 7, p. 2295-2303, 2009.

BRANCO, M. S. C. Classificação da intolerância à lactose: uma visão geral sobre causas e tratamentos. *Revista de Ciências Médicas*, v. 26, n. 3, p.117-125, 2018.
DI COSTANZO, M.; CANANI, R. B. Lactose intolerance: common misunderstandings. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 73, n. 4, p. 30-37, 2018.

DI RIENZO et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* n. 17 v.2, p. 18–25, 2013.

DIEKMANN, L. et al. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC gastroenterology*, v. 15, n. 1, p. 1-7, 2015.

FAZELI, W. et al. A novel mutation within the lactase gene (LCT): the first report of congenital lactase deficiency diagnosed in Central Europe. *BMC gastroenterology*, v. 15, n. 1, p. 1-4, 2015.

GASPARIN, F. S. R. et al. Alergia à proteína do leite de vaca versus intolerância à lactose: as diferenças e semelhanças. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 3, n. 1, p. 107-114, jan./abr. 2010.

HEINE, RALF G. et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children—common misconceptions revisited. *World Allergy Organization Journal*, v. 10, p. 1-8, 2017.

JELLEMA, P. et al. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 103, n. 8, p. 555-572, 2010.

KUOKKANEN, M. et al. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *The American Journal of Human Genetics*, v. 78, n. 2, p. 339-344, 2006.

MARCON, A. E. T.; DIAS, M. B. B.; BENINCÁ, S. C. Intolerância à lactose congênita: uma revisão bibliográfica. *Saúde Integral*, v. 1, n. 1, p. 25-33, 2018.
MATTAR, R.; MAZO, D. F. C. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, p. 230-236, 2010.

MORTOZA, A. R. Produção e purificação de beta-galactosidase expressa por fungo isolado do bioma cerrado brasileiro visando à aplicação como suplemento digestivo. 2012. 58 f. il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) — Universidade Brasília, Brasília, 2012.

MUMMAH, S. et al. Effect of raw milk on lactose intolerance: a randomized controlled pilot study. *The Annals of Family Medicine*, v. 12, n. 2, p. 134-141, 2014.

PAKDAMAN, M N. et al. The effects of the DDS-1 strain of lactobacillus on symptomatic relief for lactose intolerance—a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Nutrition journal*, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2015.

PARKER, A. M.; WATSON, R. R. Lactose Intolerance. In *Nutrients in Dairy and their Implications for Health and Disease*, p. 205-211, 2017

ROBLES, L.; PRIEFER, R. Lactose intolerance: What your breath can tell you. *Diagnostics*, v. 10, n. 6, p. 412, 2020.

SALA, C. J. et al. Déficit congénito de lactasa: identificación de una nueva mutación. *Anales de Pediatría*. p. 365-366, 2015.

SANTOS, GEISA J.; ROCHA, RAQUEL; SANTANA, GENOILE O. Lactose intolerance: what is a correct management? *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 65, p. 270-275, 2019.

SINGH, M. et al. Colonic mucosal inflammatory cells in children and adolescents with lactase deficiency. *Pathology-Research and Practice*, v. 216, n. 6, p. 152971, 2020.

STORHAUG, C L et al. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 2, n. 10, p. 738-746, 2017.

UCHIDA, N. et al. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *The Tohoku journal of experimental medicine*, v. 227, n. 1, p. 69-72, 2012.

USAI-SATTA, P. et al. Lactose malabsorption and intolerance: what should be the best clinical management? *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, v. 3, n. 3, p. 29, 2012.

WANES, D.; HUSEIN, D. M.; NAIM, H. Y. Congenital lactase deficiency: mutations, functional and biochemical implications, and future perspectives. *Nutrients*, v. 11, n. 2, p. 461, 2019

YÜCE, Ö. et al. Lactose and fructose intolerance in Turkish children with chronic abdominal pain. *Indian pediatrics*, v. 53, p. 394-397, 2016.