

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Intolerância à Lactose: Conceitos Atuais e seus Tratamentos

Alexandre Mazarin Bakanovas

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) João Paulo Fabi

São Paulo

2020

Agradecimentos

Agradeço à minha família por todo suporte e oportunidades que puderam me oferecer. A minha namorada, Camila, que me ajudou e incentivou durante todos esses anos de Faculdade.

Não poderia deixar de incluir meus agradecimentos também a todos os professores que, direta ou indiretamente, compartilharam seu conhecimento e sua paciência durante essa jornada. Em especial, ao professor João Paulo Fabi que, além de um grande professor, é também um grande amigo.

“É parte da cura o desejo de ser curado.”

(Sêneca)

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVO	5
3. MATERIAIS E MÉTODOS	6
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	7
5. CONCLUSÃO	8
6. BIBLIOGRAFIA	8
7. ANEXOS	12

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CNA	Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil
LD	<i>Lactase deficiency</i>
PM	<i>Peso molecular</i>
LFH	<i>Lactase-Florizina Hidrolase</i>

RESUMO

BAKANOVAS, A. **Intolerância à lactose: Conceitos atuais e seus tratamentos.** 2020. Nº 1016-20. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: Intolerância; Lactose; Lactase.

INTRODUÇÃO: Com o crescimento populacional e a maior demanda por alimentos, a intolerância à lactose tem sido uma condição clínica de muito interesse por parte de diversos laboratórios e indústrias do ramo alimentício e farmacêutico. Cerca de 60% da população brasileira possui um certo grau de intolerância à lactose, representando assim um mercado potencialmente vantajoso para as grandes empresas e com alta demanda por pesquisas. **OBJETIVO:** Através de revisões bibliográficas de artigos recentes, o trabalho tem o objetivo de fornecer um panorama sobre a deficiência na produção da enzima lactase, os problemas enfrentados pelos pacientes e, em especial, a produção dos alimentos “zero lactose” e os suplementos consumidos. **MATERIAL E MÉTODOS:** Para a realização deste trabalho, foi feita uma revisão de diversos artigos científicos, monografias e materiais publicados, tanto em inglês quanto em português, nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Nature, SciELO, RDC’s e Farmacopeias. Para refinar a busca, foram utilizadas palavras chaves como “*dry lactose*”; “*intolerance to lactose*” e “*lactose*”, bem como artigos publicados entre os anos de 2000 e 2020.

Os artigos selecionados possuem informações pertinentes ao tema “intolerância à lactose”, com foco especial aos seguintes questionamentos objetos desse trabalho: O que é e como é feita a produção de produtos zero lactose. **RESULTADOS:** Após a conclusão desse estudo, foi possível constatar que há grande interesse da comunidade científica pelo assunto, com inúmeras pesquisas já realizadas e importantes resultados obtidos. Isso tudo levou a grandes conquistas, como o descobrimento do mecanismo responsável pela não produção da enzima, produtos capazes de serem consumidos por pessoas com intolerância,

suplementos capazes de trazer conforto para aqueles que preferem o consumo do produto sem alterações, além de muitos outros avanços. CONCLUSÃO: Apesar de todo avanço e conquista sobre o assunto, muitas empresas e indústrias continuam investindo em novas pesquisas, visto que o mercado mundial é muito amplo. Além disso, fica evidente também que essas mesmas companhias precisam cada vez mais inovar para oferecer um produto mais diferenciado para o consumidor final.

1. INTRODUÇÃO

O aumento populacional gerou uma demanda maior por recursos, entre eles, a ampliação da produção de alimentos. Um dos setores que teve uma significativa mudança foi a produção de carnes e laticínios advindos de bovinos. Segundo a Confederação da Agricultura e Pecuária (CAP) do Brasil, para o ano de 2020, está previsto um aumento de 5,5% na produção de carne bovina. Em uma população de quase 7,8 bilhões, com todas as suas diferenças genotípicas, uma carência em milhares delas: a intolerância à lactose.

Neste estudo, será abordado o conceito de intolerância, mais especificadamente na relação da falta de digestão da lactose propriamente dita, bem como da enzima responsável pela digestão da mesma: a lactase-florizina hidrolase. Adicionalmente, será discutido o método de produção de alimentos “zero lactose” e suplementos que tem como objetivo sanar essa deficiência. Antes de realizar qualquer consideração, é de suma importância que se faça a distinção entre intolerância *versus* alergia.

Primeiramente, quando se trata de intolerância, isso significa uma má digestão do alimento. Ou seja, o alimento ingerido não consegue ser adequadamente metabolizado pelo organismo, acarretando efeitos secundários que, em sua grande maioria, são maléficos aos consumidores. Neste caso, por não ocorrer a metabolização da mesma pela respectiva enzima no intestino delgado, a lactose segue para o intestino grosso e é fermentada por micro-organismos, causando acúmulo de água e gases em seu interior.

Já no caso da alergia, o organismo desenvolve diversas reações no organismo, que envolvem imunoglobulinas, respostas com células de defesa, macrófagos, eosinófilos e linfócitos. Estas células geram respostas bioquímicas que irão combater o agente agressor, como no caso de alergias aos ácaros. Segundo o Ministério da Saúde, a alergia é:

Alergia ou reação de hipersensibilidade é uma resposta imunológica exagerada, que se desenvolve após a exposição a um

determinado antígeno (substância estranha ao nosso organismo) e que ocorre em indivíduos susceptíveis (geneticamente) e previamente sensibilizados.

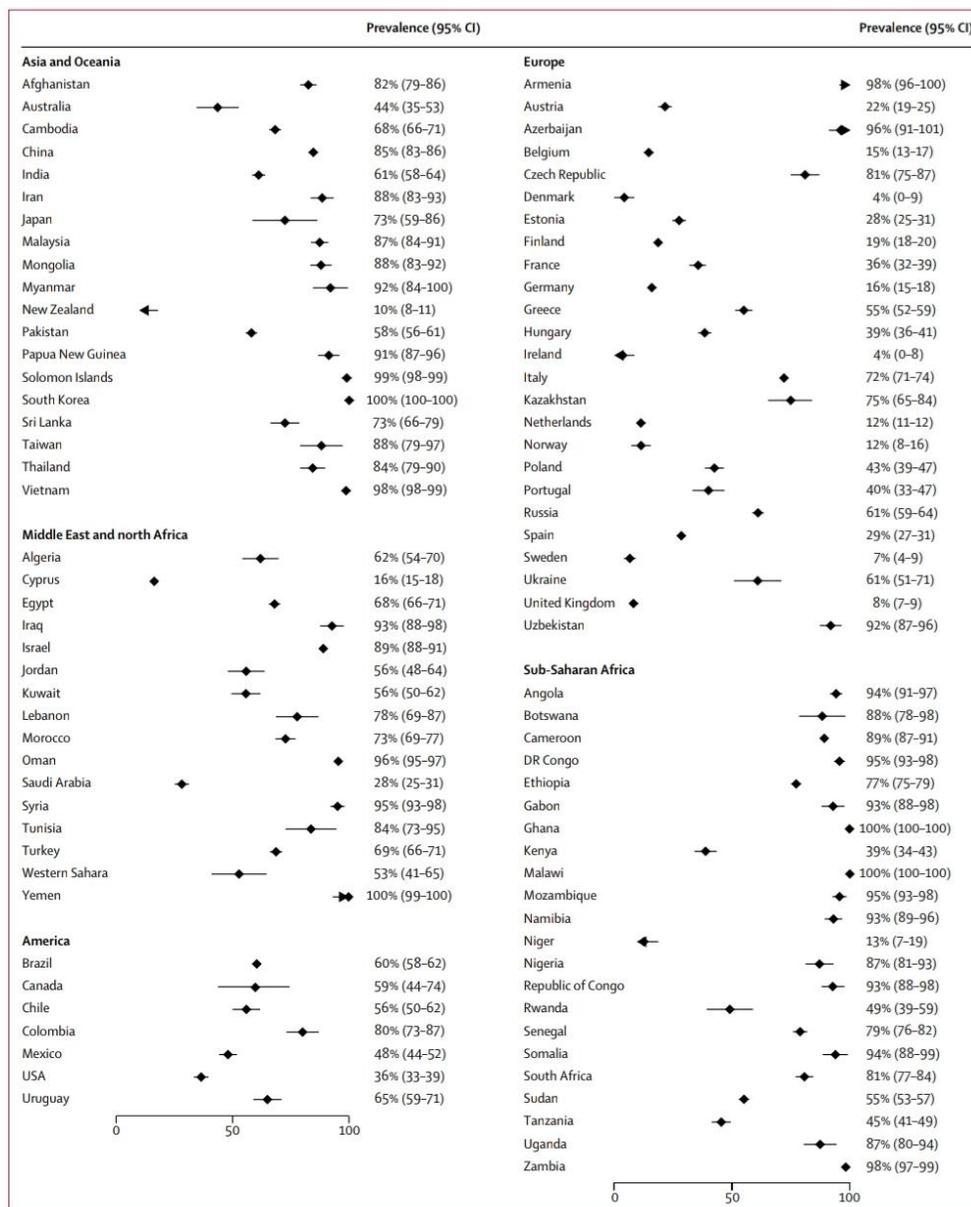
A condição de intolerante à lactose é dividida em 3 segmentos: herança genética, na qual o indivíduo já nasce com a deficiência na produção da enzima e que ocorre em casos raros; Lactase Deficiência (LD) primária, onde ocorre a diminuição na produção da enzima, por diversos motivos, que representa a maioria dos casos; e a adquirida, ou Lactase Deficiência (LD) secundária, ocasionada por algum procedimento cirúrgico, ou trauma ocorrido na porção responsável pela produção da lactase (microvilosidades do jejuno, especificadamente nos enterócitos das bordas em escova). Para muitos indivíduos, as manifestações mais claras dos efeitos de intolerância são: diarreia, dor abdominal, inchaço, distensão abdominal e vômito. Em alguns casos, pode também apresentar dor de cabeça; vertigem e fadiga (LOUWAGIE, 2019).

Quando ocorrem sintomas similares aos mencionados acima após a ingestão de derivados do leite e há a desconfiança de intolerância à lactose, realiza-se um exame para confirmar a suspeita. Por exemplo, existe o teste do hidrogênio expirado, que mede o nível de gás hidrogênio expirado sugerindo, em altos valores, a intolerância devido a fermentação das bactérias do cólon. Outra avaliação cabível é a de tolerância à lactose, onde se mede os valores de glicose no sangue, após a ingestão de lactose. Se o paciente não conseguir metabolizá-la, não haverá aumento de glicose no sangue (MISSELWITZ et al., 2019).

Segundo o *National Institutes of Health*, cerca de 65% da população mundial possui uma redução na capacidade de digerir a lactose. A prevalência de adultos descendentes do leste asiáticos chega a ser de 70 a 100%. Em países com histórico de maior consumo de leite desde a infância até a fase adulta, tanto por aspectos culturais quanto econômicos, há uma menor prevalência de pessoas intolerantes, como no norte e nordeste da Europa. Isso ocorre por conta de uma pressão seletiva que levou a uma seleção natural de indivíduos capazes de metabolizar a lactose (BULLHÖES, 2006).

A tabela a seguir mostra os dados sobre a prevalência da intolerância à lactose em alguns países:

Tabela 1: Prevalência da intolerância à lactose em diversos países



Fonte: (STORHAUG; FOSSE; FADNES, 2017)

As recomendações para quem possui esta deficiência é de que adapte a sua alimentação para a não ingestão de laticínios e seus derivados, utilize suplementos que possuam a enzima lactase em momentos prévios ao consumo destes produtos ou, mais recentemente, o uso de alimentos “Zero Lactose” que

hoje já estão presentes no mercado, como leites, sorvetes, iogurtes, leites condensados e muitos outros.

2. OBJETIVO

Este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo, através do estudo de diversos artigos científicos, trazer uma maior elucidação sobre o que é a intolerância à lactose, quais seus problemas no mundo moderno, tratamentos disponíveis no mercado e, também, quais seriam os possíveis métodos de prevenção da doença.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada a revisão de diversos artigos científicos, monografias e trabalhos publicados, tanto em inglês quanto em português, nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Nature, SciELO, RDC's e Farmacopeias. Para refinar a busca, foram utilizadas palavras-chave como "*dry lactose*"; "*intolerance to lactose*" e "*lactose*" e artigos publicados entre os anos de 2000 e 2020.

As principais informações pertinentes ao tema "intolerância à lactose" como: O que é, como é feita a produção de produtos zero lactose e qual é legislação pertinente a suplementos para este nicho, foram obtidas em artigos selecionados.

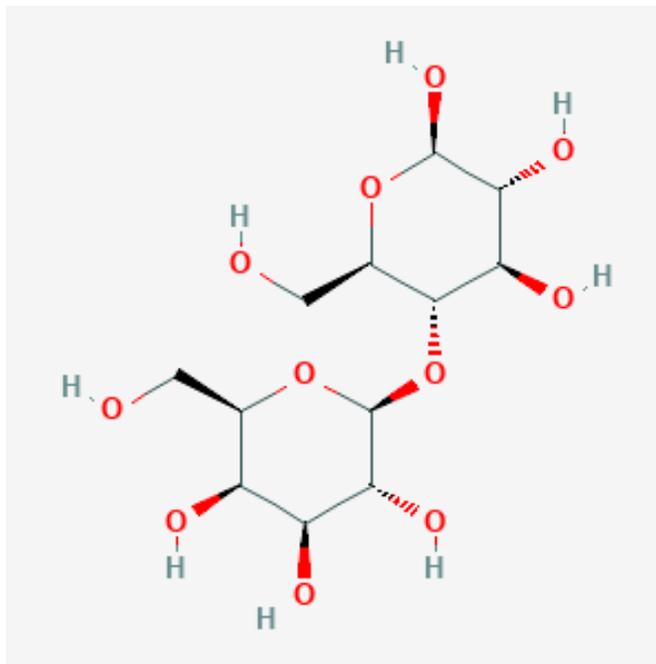
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Lactose

A lactose é um dissacarídeo cuja fórmula molecular é $C_{12}H_{22}O_{11}$, sendo composta pela ligação entre dois outros açúcares, a Galactose ($C_6H_{12}O_6$) e a Glicose ($C_6H_{12}O_6$) via uma ligação beta 1 – 4 (BULLHÕES, 2006). Sua produção se dá através das glândulas mamárias presentes somente nos mamíferos via ligação entre a D-galactose e a D-glicose através da ligação Beta-1-4 glicosídica (FASSIO; FACIONI; GUAGNINI, 2018). Ainda, sua concentração no leite varia de

espécie para espécie, tendo um percentual de 7% no leite humano e 5% no leite bovino (MISSELWITZ et al., 2019).

Figura 1: Lactose



Fonte: PubChem.

Sobre suas propriedades moleculares, a lactose possui peso molecular (PM) de 342,3 g/mol, sua solubilidade é menor do que a de seus monômeros e seu ponto de fusão é aproximadamente de 223°C (PUBCHEM, 2020).

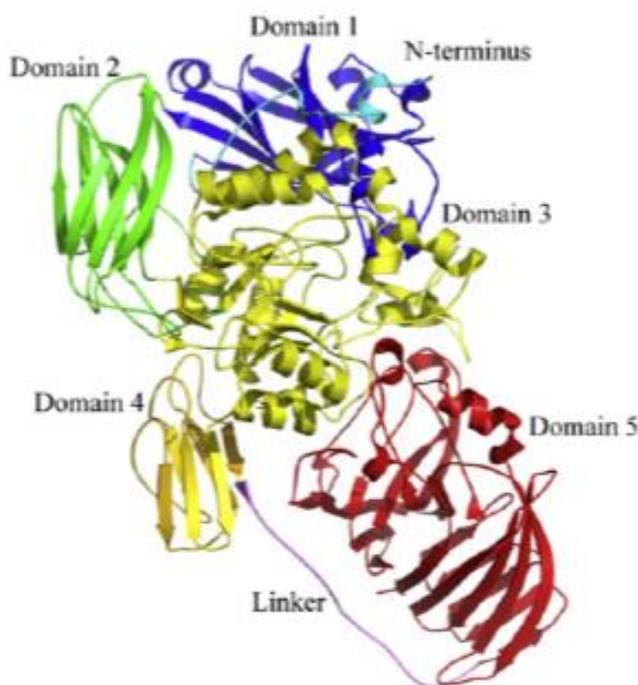
4.1.1. Aspectos bioquímicos da intolerância à lactose

A enzima responsável pela hidrólise da lactose é a Lactase-Florizina Hidrolase (LFH). Esta enzima é formada por 4 domínios distintos entre si, os quais garantem sua condução desde seu local de produção até o destino final, o ápice da membrana dos enterócitos. O domínio 1 e parte do domínio 2 da enzima compreendem ao pró-fragmento da forma precursora da LFH, chamado de pro-LFH, o qual é de suma importância para a sua posição correta no substrato e a consequente atividade enzimática. Para a produção, alguns passos são de extrema importância: primeiramente o correto dobramento do monômero pro-LFH.

Em seguida, sua glicosilação e clivagem proteolítica no complexo de golgi e, por último, devido a sua clivagem no golgi, a enzima se liga com alta afinidade à membrana apical do enterócito. Ao término destas etapas é formado a pro-LFH β -inicial. Um polipeptídeo é liberado dessa fase pela tripsina luminal, formando assim a LFH que estará ancorada ao lúmen da borda em escova do jejuno. Seus domínios responsáveis pela hidrólise da lactose são dois: domínio III (responsável pela atividade de hidrólise da enzima Lactase - florizina) e o IV (atividade da lactase) (WANES; HUSEIN; NAIM, 2019).

As causas genéticas e bioquímicas para a deficiência de processamento da lactose pela LFH são diversas, e não são exploradas no presente trabalho pois não foram consideradas como parte do escopo deste trabalho.

Figura 2: Enzima LFH



Fonte: (PEREIRA-RODRÍGUEZ et al., 2012)

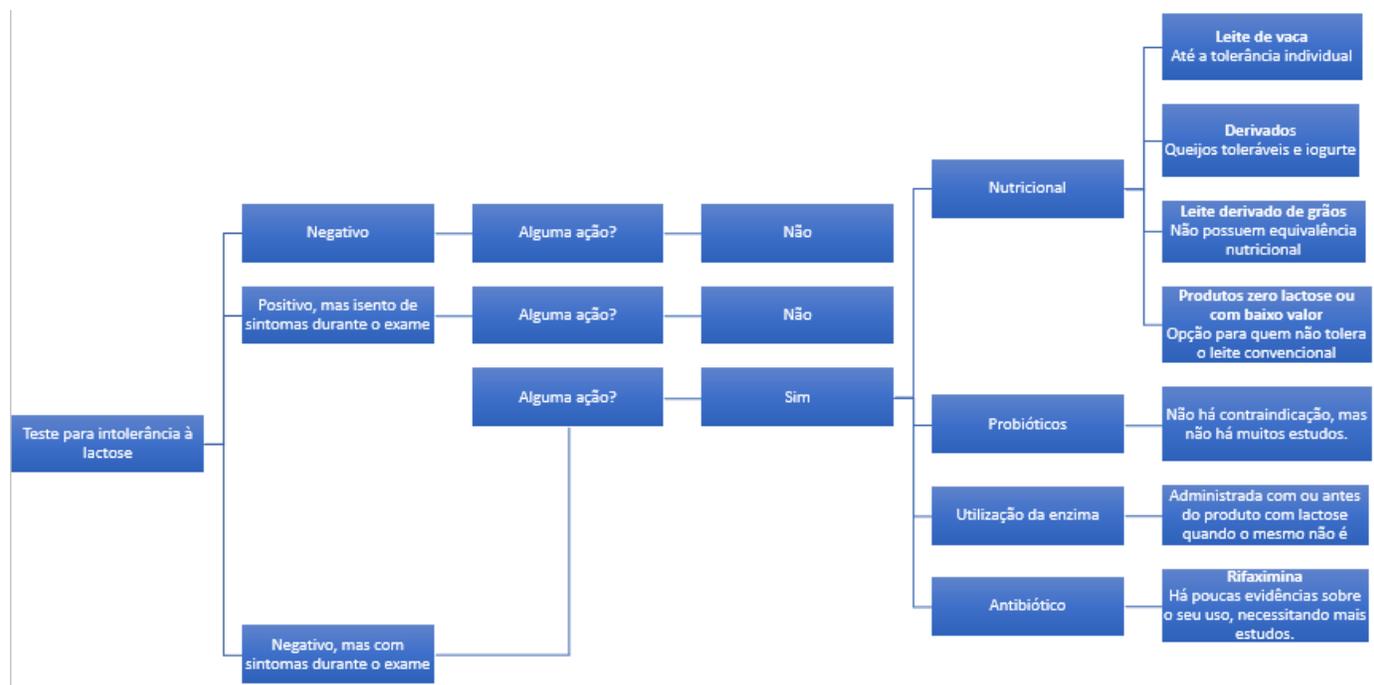
4.1.2 Processos envolvidos

Ao se ingerir leite ou seus derivados, a lactose percorre o sistema gastrointestinal, tendo o início de sua digestão no intestino delgado, mais

Atualmente, devido ao grande avanço da indústria e de muitas pesquisas realizadas sobre o assunto, a intolerância não é mais vista como um problema tão grave para os pacientes que, apesar de sua deficiência, possuem o hábito de consumir leite ou seus derivados. Existem hoje suplementos capazes de realizar o mesmo papel da lactose endógena, pois possuem a enzima em sua formulação ou produtos que, durante o seu processamento, a lactose foi hidrolisada, tornando-se “zero lactose”.

Ainda, produtos derivados de grãos como leite de soja são opções para quem não opta pelo uso do suplemento ou do produto “zero lactose”, que costumam ser mais doces devido ao aumento na concentração de glicose.

Figura 4: Fluxograma sobre como agir em casos de intolerância à lactose



Fonte: Autoria própria.

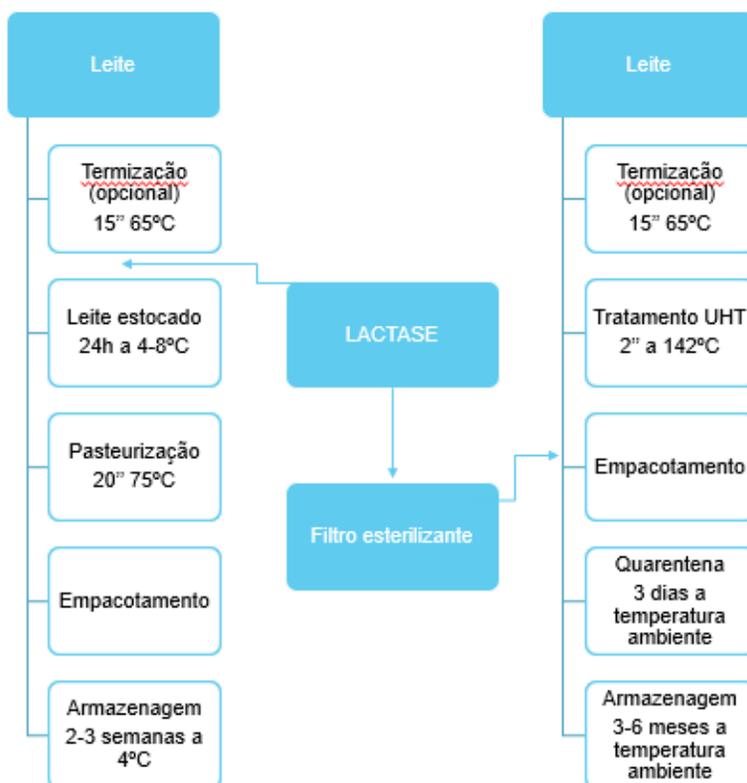
4.3. Processo de fabricação de produtos “zero lactose”

Para a produção do leite “zero lactose”, existem duas possibilidades, sendo o primeiro o “processo em batelada” e o segundo o “processo asséptico”. No primeiro processo, ele consiste na obtenção do leite, adição da enzima lactase e

repouso por pelo menos 24 horas sob agitação leve e constante. Devido a não esterilização do leite nesta etapa, é necessário que se trabalhe em temperaturas baixas (cerca de 4 a 8 °C), para que não ocorra crescimento microbiano. Após este período, o leite segue o seu fluxo comum, ou seja, é pasteurizado, embalado e comercializado (DEKKER; KOENDERS; BRUINS, 2019).

Já para o segundo método, o qual é mais utilizado atualmente, a enzima lactase sofre um processo de esterilização por filtração e é incorporada ao leite que já passou pelo processo de esterilização por UHT (*Ultra High Temperature Processing*). Então, esses produtos com lactase são embalados e comercializados, sendo que a ação da lactase vai sendo realizada ao longo do tempo de armazenamento.

Figura 5: Fluxograma produção do leite “zero lactose”



Fonte: Autoria própria.

4.4. Suplementos de lactase

Com o avanço da tecnologia e dos conhecimentos científicos, foi visto que pessoas com intolerância a lactose podem fazer a ingestão da enzima lactase, através da administração da mesma. Com isso, o indivíduo é capaz de digerir a lactose, podendo assim ingerir produtos derivados do leite sem maiores preocupações Segundo a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA):

Suplementos alimentares não são medicamentos e, por isso, não servem para tratar, prevenir ou curar doenças. Os suplementos são destinados a pessoas saudáveis. Sua finalidade é fornecer nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos em complemento à alimentação.

Como visto acima, as pessoas que necessitam da enzima lactase devem procurar os suplementos que possuam a enzima, os quais podem estar

disponíveis em diversas formas farmacêuticas, como sachês, comprimidos, drágeas ou cápsulas com o produto liofilizado.

Por não se tratar de um medicamento, ou seja, um produto com um insumo farmacêutico ativo (IFA), os suplementos de lactase são regidos e devem obedecer às normas presentes no Guia nº 16 – Guia para determinação de prazos de validade de alimentos. Neste documento são elencados alguns dos fatores mais importantes que podem afetar o prazo de validade dos suplementos, como:

- Formulação do produto
- Estrutura do produto
- Disponibilidade de oxigênio e potencial redox
- Processamento
- Métodos de resfriamento aplicados a produtos tratados termicamente
- Tipo de embalagem
- Temperatura de armazenamento
- Condições durante a distribuição, armazenamento, exibição no varejo e armazenamento pelo consumidor
- Temperatura
- Conteúdo de umidade, vapor de água e transferência.

Como estes fatores podem afetar o prazo de validade, é imprescindível que se realize estudos de estabilidade, pois somente eles poderão determinar qual o seu prazo. Para essa avaliação, o prazo de validade pode ser determinado por 3 vias distintas:

1. Baseado na deterioração do alimento
2. Baseado em razões de segurança
3. Baseado em questões de saúde

Após a validação analítica de qual método é o melhor para poder testar o produto, o suplemento é então submetido ao *stress* definido pela RDC nº 318 de 2019, 30°C – 75% umidade relativa, no setor IVb (consumo interno). Ao se realizar o estudo e os parâmetros estarem dentro do esperado, é determinado assim o prazo de validade, garantindo eficácia e segurança ao consumidor final.

Quanto a posologia, é recomendável que se a pessoa queira ingerir algum alimento à base de lactose, ela deve fazer a ingestão de uma unidade (Um comprimido, cápsula ou sachê, na dosagem de 7000 UFC aproximadamente) por pelo menos 30 minutos antes do suplemento, ou de acordo com prescrição médica, sendo recomendada a apenas pacientes que possuem intolerância à lactose. Ainda, vale ressaltar que, pessoas que possuam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula, o uso do suplemento não é aconselhável.

Sendo um suplemento isento da obrigatoriedade de registro sanitário, ele pode ser comercializado em qualquer unidade de farmácia, desde que essa seja devidamente credenciada (ANVISA, 2010).

Por se tratar de uma enzima com ação no intestino, é importante se conhecer a via de administração e sua rota de degradação. Visto que as formulações são de uso oral, todas elas devem passar pelo o estômago, para então serem movidas ao intestino delgado onde terá a sua ação. Como são enzimas, elas podem ser degradadas facilmente em pH muito ácido, sendo necessário o uso de revestimentos (para comprimidos) e cápsulas gastrorresistentes, como as de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Estas cápsulas são capazes de somente fazer a liberação de seu conteúdo ao atingir um pH próximo ao do lúmen intestinal (7 – 8,5) (PERISSINATO et al., 2017).

5. CONCLUSÃO

Com a elaboração deste trabalho foi possível fazer uma análise criteriosa e conhecer mais sobre os problemas das pessoas com intolerância à lactose. Além disso, averiguar os avanços conquistados no ramo da tecnologia de alimentos e na indústria farmacêutica, visando fornecer alternativas e melhorias para a qualidade de vida de indivíduos portadores desta incapacidade.

A indústria de alimentos se aperfeiçoa cada vez mais para trazer produtos de qualidade, diversificados e com baixos níveis de lactose em seus mais diversos produtos. Graças às descobertas no ramo da biologia molecular (capacidade de

conseguir purificar enzimas e de as produzir) e, também, em seus aparatos e metodologias de industrialização, seus produtos são de alta qualidade e seguros.

Quanto à indústria farmacêutica, a mesma já é capaz de produzir suplementos que podem ajudar os pacientes em momentos de dificuldade (como por exemplo em situações de consumo inesperado) e também possibilitando uma alternativa para aqueles que não conseguiram se adequar aos produtos “zero lactose”, podendo assim consumir com segurança.

A junção de ambos setores junto com o conhecimento acerca do assunto e a maior variedade de produtos nos mercados, garantem uma grande diversidade de opções para os consumidores com intolerância à lactose.

Com isso, estas empresas têm o grande desafio de procurar novas alternativas, produtos que satisfaçam ainda mais o consumidor, garantindo-lhes uma opção mais vantajosa.

6. BIBLIOGRAFIA

CNA. **Confederação da Agricultura e pecuária do Brasil**. Disponível em: <https://www.cnabrazil.org.br/>. Acesso em: 15 ago. 2020.

NIH. **National Institute of Health**. Disponível em: <https://www.nih.gov/>. Acesso em: 15 ago. 2020.

ANVISA. Anexo I - Alimentos e embalagens isentos da obrigatoriedade de registro sanitário. **Diário Oficial da União**, 2010.

BULLHÕES, A. C. da S. Análise molecular do gene da lactase-florizina hidrolase em indivíduos tolerantes e intolerantes à lactose. **Universidade Federal do Rio de Janeiro**, 2006.

DEKKER, P. J. T.; KOENDERS, D.; BRUINS, M. J. Lactose-free dairy products: Market developments, production, nutrition and health benefits. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 1–14, 2019.

FASSIO, F.; FACIONI, M. S.; GUAGNINI, F. Lactose maldigestion, malabsorption, and intolerance: a comprehensive review with a focus on current management and future perspectives. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1–12, 2018.

FORSGÅRD, R. A. Lactose digestion in humans: Intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 110, n. 2, p. 273–279, 2019.

LEKSMONO, C. S.; MANZONI, C.; TOMKINS, J. E.; LUCCHESI, W.; COTTRELL, G.; LEWIS, P. A. Measuring lactase enzymatic activity in the teaching lab. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2018, n. 138, p. 1–4, 2018.

LOUWAGIE, V. S. Lactose intolerance. **JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 32, n. 11, p. 49–50, 2019.

MATTER, R.; MAZO, D. F. D. C. Lactose intolerance: Changing paradigms due to molecular biology. **Revista da Associacao Medica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 230–236, 2010.

MISSELWITZ, B.; BUTTER, M.; VERBEKE, K.; FOX, M. R. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. **Gut**, v. 68, n. 11, p. 2080–2091, 2019.

PEREIRA-RODRÍGUEZ, Á.; FERNÁNDEZ-LEIRO, R.; GONZÁLEZ-SISO, M. I.; CERDÁN, M. E.; BECERRA, M.; SANZ-APARICIO, J. Structural basis of specificity in tetrameric *Kluyveromyces lactis* β -galactosidase. **Journal of Structural Biology**, v. 177, n. 2, p. 392–401, 2012.

PERISSINATO, A. G.; MORAIS RUELA, A. L.; PEREIRA, G. R.; GARCIA, J. S.; TREVISAN, M. G. Simple Strategy to Protect Lactase Activity in Solid Formulation. **Current Drug Delivery**, v. 15, n. 2, p. 215–218, 2017.

SANTOS, G. J.; ROCHA, R.; SANTANA, G. O. Lactose intolerance: What is a correct management? **Revista da Associacao Medica Brasileira**, v. 65, n. 2, p. 270–275, 2019.

STORHAUG, C. L.; FOSSE, S. K.; FADNES, L. T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, n. 10, p. 738–746, 2017.

UGIDOS-RODRÍGUEZ, S.; MATA LLANA-GONZÁLEZ, M. C.; SÁNCHEZ-MATA, M. C. Lactose malabsorption and intolerance: a review. **Food and Function**, v. 9, n. 8, p. 4056–4068, 2018.

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. 1–9, 2019.

PUBCHEM. **LACTOSE**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/beta-Lactose>. Acesso em: 26 out. 2020.

LACTOSIL, lactase. São Paulo: Francielle Tatiana Mathias. Apsen Farmacêutica S/A. Bula de remédio.

7. ANEXOS



01/11/2020

Data e assinatura do aluno(a)



Data e assinatura do orientador(a)