



Intolerância à lactose e má absorção: manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento

Ana Clara de Carvalho Barone¹, Maria da Conceição Soares², Isabella Pereira Pimenta Oliveira³, Filipe Pereira de Araújo⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p707-720>

Artigo recebido em 17 de Agosto e publicado em 07 de Outubro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A intolerância a alimentos que contêm lactose é comum. Os sintomas de intolerância à lactose são dor abdominal, flatulência, náusea, inchaço e diarreia após a ingestão de leite ou produtos que contêm leite. Esses sintomas podem estar associados à má absorção de lactose, que resulta de baixos níveis de lactase do intestino delgado. **Objetivos:** discutir a intolerância à lactose e má absorção e suas manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores "Lactose", "Intolerance", "Clinical Manifestations" AND "Diagnosis". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 54), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** Pacientes com má absorção de lactose podem ser assintomáticos. Os sintomas de intolerância à lactose incluem dor abdominal, inchaço, flatulência, náusea e diarreia dentro de algumas horas após a ingestão de uma refeição contendo lactose. Em crianças, as fezes podem ser volumosas, espumosas e aquosas. A intolerância à lactose deve ser considerada em pacientes com inchaço, flatulência, náusea, diarreia e dor abdominal que ocorrem com ingestão significativa de lactose (> 2 porções de laticínios por dia ou > 1 porção em dose única que não esteja associada a uma refeição) e desaparecem após cinco a sete dias de evitação de alimentos que contenham lactose. Pacientes com sintomas graves ou sintomas de alarme requerem avaliação endoscópica e/ou exames de imagem para descartar outras etiologias antes da avaliação de má absorção de lactose. O objetivo do tratamento da má absorção de lactose sintomática é eliminar os sintomas, mantendo a ingestão de cálcio e vitamina D. Pacientes com má absorção sintomática de lactose devem ser avisados de que a eliminação completa da lactose na dieta não é necessária e que a restrição da ingestão de lactose geralmente é suficiente para tratar os sintomas de intolerância à lactose. Os pacientes podem usar produtos com redução de lactose ou suplementos de lactase. No entanto, as preparações de enzima lactase não conseguem hidrolisar completamente toda a lactose da dieta, e os resultados obtidos em pacientes individuais são variáveis. Pacientes com ingestão inadequada de cálcio na dieta podem precisar de suplementação de cálcio. Os níveis de vitamina D devem ser monitorados em pacientes que evitam a ingestão de laticínios. **Conclusão:** A intolerância à lactose pode ou não estar associada à má absorção de lactose. A má absorção de lactose é caracterizada pela falha do intestino delgado em absorver a lactose ingerida devido



à deficiência de lactase. A má absorção de lactose pode ocorrer com ou sem sintomas de intolerância à lactose.

Palavras-chave: Lactose; Intolerância; Manifestações Clínicas; Diagnóstico.

Lactose intolerance and malabsorption: clinical manifestations, diagnosis and treatment

ABSTRACT

Introduction: Intolerance to foods containing lactose is common. Symptoms of lactose intolerance are abdominal pain, flatulence, nausea, bloating and diarrhea after eating milk or products containing milk. These symptoms may be associated with lactose malabsorption, which results from low small intestinal lactase levels. **Objectives:** discuss lactose intolerance and malabsorption and its clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Methodology:** Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors "Lactose", "Intolerance", "Clinical Manifestations", AND "Diagnosis". Articles from 2019-2024 (total 54) were included, excluding other criteria and choosing 05 full articles. **Results and Discussion:** Patients with lactose malabsorption may be asymptomatic. Symptoms of lactose intolerance include abdominal pain, bloating, flatulence, nausea and diarrhea within a few hours of eating a lactose-containing meal. In children, stools may be bulky, frothy and watery. Lactose intolerance should be considered in patients with bloating, flatulence, nausea, diarrhea and abdominal pain that occur with significant lactose intake (> 2 servings of dairy products per day or > 1 serving in a single dose that is not associated with a meal) and disappear after five to seven days of avoiding foods containing lactose. Patients with severe symptoms or alarm symptoms require endoscopic evaluation and/or imaging studies to rule out other etiologies before evaluating lactose malabsorption. The goal of treatment of symptomatic lactose malabsorption is to eliminate symptoms while maintaining calcium and vitamin D intake. Patients with symptomatic lactose malabsorption should be advised that complete elimination of lactose from the diet is not necessary and that restriction of lactose intake is usually sufficient to treat the symptoms of lactose intolerance. Patients can use lactose-reduced products or lactase supplements. However, lactase enzyme preparations cannot completely hydrolyze all dietary lactose, and results obtained in individual patients are variable. Patients with inadequate dietary calcium intake may require calcium supplementation. Vitamin D levels should be monitored in patients avoiding dairy intake. **Conclusion:** Lactose intolerance may or may not be associated with lactose malabsorption. Lactose malabsorption is characterized by the failure of the small intestine to absorb ingested lactose due to lactase deficiency. Lactose malabsorption can occur with or without symptoms of lactose intolerance.

Keywords: Lactose; Intolerance; Clinical Manifestations; Diagnosis.



Instituição afiliada -1- Médica, Faculdade de Medicina de Itajubá; 2- Médica, UDABOL - Universidad de Aquino Bolívia; 3- Médica, Universidade Nilton Lins; 4- Médico, Universidade Salvador - UNIFACS.

DOI:

Autor correspondente: Ana Clara de Carvalho Barone cmaganhinmed@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

Os termos "deficiência de lactase", "má absorção de lactose" e "intolerância à lactose" descrevem diferentes aspectos de um processo patogênico [1,2]. Nem todos os pacientes com intolerância à lactose terão deficiência de lactase ou má absorção de lactose. Cada uma dessas condições tem relevância clínica e consequências terapêuticas diferentes.

"Intolerância à lactose" refere-se a relatos de sintomas gastrointestinais após a ingestão de lactose ou alimentos que contenham lactose.

"Má absorção de lactose" refere-se à absorção incompleta de lactose no intestino delgado com a consequência de que a lactose ingerida atinge o cólon. A ingestão de alimentos contendo lactose por pessoas com deficiência primária de lactase é a causa mais comum de má absorção de lactose em todo o mundo [3]. A má absorção de lactose pode resultar em sintomas (intolerância) que podem ser tratados por dieta e outros meios.

"Deficiência de lactase" refere-se à falta de atividade da enzima lactase, que é a dissacaridase responsável pela digestão do dissacarídeo lactose. Pessoas com deficiência de lactase que são expostas à lactose podem desenvolver má absorção de lactose, dependendo da quantidade de lactose ingerida.

A deficiência de lactase foi descrita na maioria das regiões do mundo e em pessoas com diversas origens étnicas. A prevalência da deficiência de lactase varia entre grupos raciais e étnicos, com a menor prevalência em europeus e europeus americanos e maior prevalência em afro-americanos, asiático-americanos e nativos americanos [3,4].

Entre os bebês, os carboidratos (principalmente lactose) são responsáveis por 35 a 55 por cento das calorias diárias ingeridas. A ingestão de lactose cai à medida que os alimentos de desmame são introduzidos e, eventualmente, se aproxima do nível ingerido por adultos. O dissacarídeo lactose é hidrolisado pela lactase intestinal para os monossacarídeos glicose e galactose. A lactase está localizada na membrana das microvilosidades das células adsorventes intestinais [5]. A absorção dos monossacarídeos é realizada pelo transportador de glicose dependente de sódio [6].

A lactose que não é absorvida pelo intestino delgado é passada para o cólon. Em indivíduos com baixa atividade da lactase, até 75 por cento da lactose passa sem ser absorvida pelo intestino delgado em direção ao ceco, dependendo da quantidade de lactose ingerida [7]. No cólon, a lactose é convertida em ácidos graxos de cadeia curta e gás hidrogênio pelas bactérias intestinais. Se grandes quantidades de lactose forem malabsorvidas, ou se condições que aumentam a sensibilidade intestinal (por exemplo,

síndrome do intestino irritável) estiverem presentes com quantidades moderadas de lactose malabsorvida, o acúmulo de lactose e seus produtos de fermentação causam sintomas de intolerância [8]. Em pessoas com baixa atividade da lactase do intestino delgado, a flora bacteriana colônica pode se adaptar à ingestão persistente de lactose e, assim, contribuir para uma redução na incidência e gravidade dos sintomas após uma carga de lactose [9,10].

A causa mais comum de má absorção primária de lactose é a deficiência primária de lactase adquirida (hipolactasia do tipo adulto, não persistência de lactase). Em pacientes com deficiência de lactase , a atividade da enzima lactase da borda em escova intestinal é menor do que a de indivíduos normais. Causas menos comuns de má absorção primária de lactose incluem deficiência congênita de lactase e deficiência de lactase do desenvolvimento.

A deficiência primária adquirida de lactase é a redução geneticamente regulada da produção da enzima lactase à medida que o indivíduo envelhece. A maioria da população mundial desenvolve baixos níveis de lactase intestinal na idade pré-escolar. Essa característica é mais frequente em populações asiáticas e africanas; em contraste, a maioria das populações brancas de ascendência do norte da Europa mantém a atividade da lactase na idade adulta [11]. A análise genética estabeleceu que essa persistência da lactase na idade adulta é herdada como uma característica autossômica dominante. Vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) na região codificadora e na região reguladora do gene da lactase em 2q21 foram identificados. A persistência da lactase é devida a uma mutação de ganho de função no cromossomo 2, 13,9 kb a montante do gene da lactase [12].

A deficiência congênita de lactase é um distúrbio autossômico recessivo raro. Bebês afetados têm diarreia desde o nascimento e foram relatados como tendo hipercalcemia e nefrocalcinose [13,14].

A má absorção de lactose no desenvolvimento resulta de baixos níveis de lactase e é uma consequência da prematuridade. A atividade da lactase no feto aumenta no final da gestação; assim, bebês prematuros nascidos entre 28 e 32 semanas de gestação têm atividade de lactase reduzida [15,16]. Se esses bebês forem saudáveis, seus cólons podem salvar os carboidratos não absorvidos, prevenindo a desnutrição e a diarreia.

A má absorção de lactose pode ser secundária a doenças intestinais que afetam grandes áreas da superfície da mucosa e que resultam em uma diminuição da capacidade

digestiva, com a digestão da lactose sendo predominantemente afetada devido a menores capacidades de reserva em comparação com outras dissacaridases. A infecção ou inflamação do intestino delgado que causa achatamento das vilosidades ou danos ao epitélio intestinal pode resultar em má absorção de lactose [17,18]. A enzima lactase é geralmente a primeira dissacaridase a ser afetada, presumivelmente devido à sua localização distal na vilosidade.

Ressalta-se o objetivo em discutir a intolerância à lactose e má absorção e suas manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre a intolerância à lactose e má absorção e suas manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento: descritores "Lactose", "Intolerance", "Clinical Manifestations" AND "Diagnosis", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a endocrinologia, com referências teóricas em caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com descritores em inglês "Lactose", "Intolerance", "Clinical Manifestations", AND "Diagnosis" e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 54 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A intolerância à lactose é uma síndrome clínica na qual a ingestão de lactose ou alimentos que contenham lactose causa sintomas (dor abdominal, inchaço, flatulência, náusea, diarreia). A intolerância à lactose pode ou não estar associada à má absorção de lactose. A má absorção de lactose é caracterizada pela falha do intestino delgado em absorver a lactose ingerida devido à deficiência de lactase. A má absorção de lactose pode ocorrer com ou sem sintomas de intolerância à lactose.

- Manifestações clínicas

Pacientes com má absorção de lactose podem ser assintomáticos. Em pacientes com má absorção que são sintomáticos, os sintomas de intolerância à lactose incluem dor abdominal, inchaço, flatulência, náusea e diarreia dentro de algumas horas após a ingestão de uma refeição contendo lactose [18]. A dor abdominal pode ser de natureza cólica e geralmente é localizada na área periumbilical ou quadrantes inferiores. Em crianças, as fezes podem ser volumosas, espumosas e aquosas. Em adultos, a diarreia geralmente não é o sintoma predominante. Borboríngos podem ser audíveis no exame físico e para o paciente. Má absorção de lactose isolada não deve levar à perda de peso ou deficiências nutricionais.

Há uma variabilidade considerável na gravidade dos sintomas entre pacientes com intolerância à lactose [17-20]. Isso está relacionado à quantidade de lactose ingerida, outros componentes alimentares em uma refeição contendo lactose e hipersensibilidade visceral. Os indivíduos variam em sua sensibilidade à distensão abdominal causada por gás ou ao influxo de água no lúmen do intestino delgado devido à presença de lactose não digerida [21-24].

- Resultados laboratoriais - Pacientes com diarreia devido à má absorção de lactose apresentam uma lacuna osmótica fecal de >125 mOsm/kg devido à presença de carboidratos não absorvidos dentro do lúmen intestinal e um pH fecal <6 devido à fermentação bacteriana da lactose no cólon. No entanto, esses resultados não são específicos para má absorção de lactose e ocorrem em outras etiologias de diarreia induzida por carboidratos, como síndrome do intestino curto, atrofia vilosa ou insuficiência pancreática [25,26].

- Avaliação diagnóstica

O diagnóstico de má absorção de lactose deve ser suspeitado em pacientes com sintomas de dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, náusea ou diarreia ocorrendo dentro de algumas horas após ingestão significativa de lactose (> 2 porções de laticínios por dia ou > 1 porção em dose única que não esteja associada a uma refeição) e resolução após cinco a sete dias de evitação de alimentos que contenham lactose [27]. Em adultos, a diarreia é um sintoma pouco frequente.

Estimamos que a probabilidade pré-teste seja mais alta entre pacientes de ascendência asiática ou africana cujos sintomas ocorrem de 30 a 90 minutos após a ingestão de alimentos que contêm lactose. Em tais pacientes, a ocorrência de sintomas típicos após a ingestão de lactose pode ser suficiente para estabelecer o diagnóstico, e um teste respiratório de hidrogênio pode não ser necessário.

Por outro lado, se a probabilidade pré-teste de má absorção de lactose for intermediária ou baixa, então a demonstração de má absorção pelo teste respiratório de hidrogênio pode ajudar a distinguir entre sintomas causados pela fermentação de carboidratos, em comparação com outros processos gastrointestinais (por exemplo, distensão do intestino delgado, contrações intestinais) ou, mais importante, um efeito nocebo (ou seja, um resultado negativo devido à crença de que a intervenção causará danos) [2].

Pacientes com sintomas graves, ou sintomas e/ou sinais de alarme, requerem avaliação endoscópica e/ou imagem para descartar outros distúrbios orgânicos antes da realização de testes respiratórios. Os sintomas de alarme incluem:

- Idade de início após 50 anos
- Sangramento retal ou melena
- Dor noturna ou diarreia
- Dor abdominal progressiva
- Perda de peso inexplicável, febre ou outros sintomas sistêmicos
- Anormalidades laboratoriais (anemia por deficiência de ferro, proteína C reativa elevada ou calprotectina fecal)
- Histórico familiar de doença inflamatória intestinal (DII) ou câncer colorretal

Todos os testes usados para detectar má digestão ou má absorção de lactose e intolerância à lactose devem incluir uma declaração sobre se há evidências de intolerância, má digestão ou má absorção [2].

O teste respiratório de hidrogênio é usado para avaliar a má absorção de lactose. Após a ingestão de uma solução de lactose, amostras seriadas de ar expirado são coletadas para medir os níveis de hidrogênio. Em adultos, 25 a 50 g de lactose devem ser usados. Em crianças, não há consenso sobre a dose de lactose, variando de 0,5 a 2 g/kg de lactose suspensa em água, até um máximo de 25 a 50 g de lactose [2].

O desempenho adequado do teste também requer o seguinte:

- Fumar cigarro ou praticar exercícios físicos suficientes para produzir hiperventilação deve ser evitado por duas horas antes do teste, pois pode diminuir a precisão do teste.
- Carboidratos complexos (por exemplo, pão, macarrão, fibras) e laticínios devem ser evitados por 12 horas antes do teste.
- Antibióticos devem ser evitados quatro semanas antes do teste.
- A limpeza do cólon para procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos deve ser evitada por pelo menos duas semanas antes do teste [2].

A duração recomendada do teste é de três a cinco horas, mas pode ser concluído mais cedo se um diagnóstico positivo para má absorção for confirmado. O intervalo de medição padrão para avaliar a má absorção é de 30 minutos. Intervalos maiores de até 60 minutos podem ser adequados.

Resultados falso-negativos podem ser vistos após o uso recente de antibióticos, em pacientes com doença pulmonar ou em até 20 por cento dos indivíduos que são não excretores de hidrogênio. Resultados falso-positivos podem ser vistos com supercrescimento bacteriano do intestino delgado; esses pacientes geralmente apresentam um aumento precoce na concentração de hidrogênio na respiração (antes de 60 minutos após a ingestão de lactose).

A avaliação dos sintomas de intolerância à lactose após a ingestão de carboidratos é parte integrante do teste [2,34,35]. A correlação dos sintomas é essencial, pois a terapia é indicada apenas para aliviar os sintomas em pacientes com má absorção de lactose sintomática; pacientes com má absorção assintomática não necessitam de tratamento. Além disso, na má absorção de lactose assintomática, os sintomas que motivaram a avaliação diagnóstica não podem ser atribuídos à má absorção de lactose, e uma avaliação diagnóstica adicional desses sintomas é indicada. Os sintomas devem ser avaliados usando uma ferramenta de avaliação de sintomas validada [2,34,35]. A diretriz europeia sugere o questionário de percepção de carboidratos para adultos ou o questionário de percepção de carboidratos para crianças [2]. Pacientes identificados como intolerantes à lactose por um questionário de sintomas validado se beneficiam significativamente de uma dieta com redução de lactose [36].

Em pacientes com intolerância à lactose, uma forte correlação foi demonstrada entre o aparecimento de hidrogênio na respiração e o desenvolvimento de sintomas. No entanto, a relação entre a concentração de gás na respiração e a gravidade dos sintomas foi fraca [37]. Foi demonstrado que ansiedade, hipersensibilidade visceral e altos níveis de

produção de gás em testes respiratórios aumentam a gravidade dos sintomas após a ingestão de lactose [38]. Dados como esses sugerem que pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) desenvolvem sintomas quando expostos à lactose [39].

Um aumento de >20 partes por milhão (ppm) no limite de hidrogênio acima da linha de base em um único momento durante o teste indica má digestão ou má absorção de lactose.

O teste de tolerância à lactose foi amplamente substituído pelo teste de hidrogênio expirado com lactose. O teste de tolerância à lactose mede a absorção de lactose através dos níveis séricos de glicose após a ingestão de lactose. O teste de tolerância à lactose depende do metabolismo da glicose e, em adultos, a sensibilidade do teste de tolerância à lactose é menor do que o teste de hidrogênio expirado. O teste de tolerância à lactose é clinicamente útil em pacientes para os quais o teste de hidrogênio expirado é falsamente negativo devido à não excreção de hidrogênio [40, 41]. O teste de tolerância à lactose não mede sintomas. O termo "tolerância" foi introduzido para este teste em correspondência ao teste de tolerância à glicose realizado de forma semelhante para diabetes.

O teste de tolerância à lactose requer medições repetidas de glicose no sangue. Após a administração oral de uma dose de teste de 50 g em adultos (ou 2 g/kg em crianças), os níveis de glicose no sangue são monitorados em 0, 60 e 120 minutos. Um aumento na glicose no sangue em menos de 20 mg/dL (1,1 mmol/L) é diagnóstico de má absorção de lactose. Resultados falso-negativos podem ocorrer em pacientes com diabetes e falsos positivos no crescimento bacteriano excessivo do intestino delgado. O esvaziamento gástrico anormal também pode levar a resultados espúrios; a glicose no sangue pode ser relativamente mais alta com esvaziamento rápido e deprimida com esvaziamento gástrico tardio.

- Gerenciamento

O objetivo do tratamento da má absorção de lactose sintomática é eliminar os sintomas, mantendo a ingestão de cálcio e vitamina D. Pacientes com má absorção sintomática de lactose devem ser avisados de que a eliminação completa da lactose na dieta não é necessária e que a restrição da ingestão de lactose geralmente é suficiente para tratar os sintomas de intolerância à lactose [42-45].

Os pacientes podem usar produtos com redução de lactose ou suplementos de lactase . No entanto, as preparações de enzima lactase não conseguem hidrolisar

completamente toda a lactose da dieta, e os resultados obtidos em pacientes individuais são variáveis.

Pacientes com ingestão inadequada de cálcio na dieta podem precisar de suplementação de cálcio. Os níveis de vitamina D devem ser monitorados em pacientes que evitam a ingestão de laticínios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intolerância à lactose é uma condição gastrointestinal que ocorre quando o organismo não consegue digerir a lactose, açúcar presente no leite e seus derivados. A má absorção de lactose é um dos sintomas da intolerância à lactose, e está associada a baixos níveis de lactase no intestino delgado. Os sintomas da intolerância à lactose incluem: Dor abdominal, Flatulência, Náusea, Inchaço, Diarreia.

A severidade dos sintomas depende da quantidade de lactose ingerida e da quantidade que cada pessoa pode tolerar. O diagnóstico da intolerância à lactose pode ser feito por meio de exames de sangue ou testes respiratórios: Teste de tolerância à lactose: O paciente mede a glicose em jejum e, em seguida, ingere uma solução de lactose. Se a diferença entre a glicemia em jejum e a maior glicemia após a ingestão de lactose for menor que 20 mg/dL, o paciente é considerado intolerante (Teste respiratório com H₂). O paciente expira em um aparelho antes e depois de ingerir lactose. Se houver um aumento de pelo menos 20 ppm de H₂ expirado, o paciente é considerado intolerante

O tratamento da intolerância à lactose envolve evitar a lactose e tomar suplementos de lactase. O objetivo é melhorar os sintomas e evitar a doença óssea, que pode ocorrer devido ao baixo consumo de leite.

REFERÊNCIAS

1. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al. Conferência de Desenvolvimento de Consenso dos Institutos Nacionais de Saúde: intolerância à lactose e saúde. *Ann Intern Med* 2010; 152:792.
2. Hammer HF, Fox MR, Keller J, et al. Diretriz europeia sobre indicações, desempenho e impacto clínico de testes respiratórios de hidrogênio e metano em pacientes adultos e pediátricos: Consenso da Associação Europeia de Gastroenterologia, Endoscopia e Nutrição, Sociedade Europeia de Neurogastroenterologia e Motilidade e Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição. *United European Gastroenterol J* 2022; 10:15.
3. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, et al. Má absorção e intolerância à lactose em idosos. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1274.
4. Rao DR, Bello H, Warren AP, Brown GE. Prevalência de má digestão de lactose. Influência e interação de idade, raça e sexo. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1519.

5. Maiuri L, Raia V, Potter J, et al. Padrão de mosaico da expressão de lactase por enterócitos vilosos em hipolactasia humana do tipo adulto. *Gastroenterologia* 1991; 100:359.
6. Martín MG, Turk E, Lostao MP, et al. Defeitos no tráfego e na função do cotransportador Na⁺/glicose (SGLT1) causam má absorção de glicose-galactose. *Nat Genet* 1996; 12:216.
7. Shaw AD, Davies GJ. Intolerância à lactose: problemas no diagnóstico e tratamento. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28:208.
8. Major G, Pritchard S, Murray K, et al. Hipersensibilidade do cólon à distensão, em vez de produção excessiva de gás, produz sintomas relacionados a carboidratos em indivíduos com síndrome do intestino irritável. *Gastroenterologia* 2017; 152:124.
9. Hertzler SR, Savaiano DA. Adaptação colônica à alimentação diária de lactose em pessoas com má digestão de lactose reduz a intolerância à lactose. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:232.
10. Briet F, Pochart P, Marteau P, et al. Tolerância clínica melhorada à ingestão crônica de lactose em indivíduos com intolerância à lactose: um efeito placebo? *Gut* 1997; 41:632.
11. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, et al. Adaptação convergente da persistência da lactase humana na África e na Europa. *Nat Genet* 2007; 39:31.
12. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identificação de uma variante associada à hipolactasia do tipo adulto. *Nat Genet* 2002; 30:233.
13. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, et al. Regulação transcricional do gene lactase-florizina hidrolase por polimorfismos associados à hipolactasia do tipo adulto. *Gut* 2003; 52:647.
14. Olds LC, Sibley E. Variante de DNA de persistência de lactase aumenta a atividade do promotor de lactase in vitro: papel funcional como um elemento regulador cis. *Hum Mol Genet* 2003; 12:2333.
15. Troelsen JT, Olsen J, Møller J, Sjöström H. Um polimorfismo upstream associado à persistência da lactase aumentou a atividade do intensificador. *Gastroenterologia* 2003; 125:1686.
16. Lewinsky RH, Jensen TG, Møller J, et al. Variante de DNA T-13910 associada à persistência da lactase interage com Oct-1 e estimula a atividade do promotor da lactase in vitro. *Hum Mol Genet* 2005; 14:3945.
17. Dzialanski Z, Barany M, Engfeldt P, et al. Persistência da lactase versus intolerância à lactose: Existe um fenótipo intermediário? *Clin Biochem* 2016; 49:248.
18. Labrie V, Buske OJ, Oh E, et al. A não persistência da lactase é direcionada pelo envelhecimento epigenético dependente da variação do DNA. *Nat Struct Mol Biol* 2016; 23:566.
19. Baffour-Awuah NY, Fleet S, Montgomery RK, et al. Significado funcional de polimorfismos de nucleotídeo único no gene da lactase em diversos pacientes dos EUA e evidência de um novo alelo de persistência da lactase em -13909 naqueles de ascendência europeia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60:182.
20. Escher JC, de Koning ND, van Engen CG, et al. Base molecular dos níveis de lactase em humanos adultos. *J Clin Invest* 1992; 89:480.
21. Fajardo O, Naim HY, Lacey SW. A expressão polimórfica da lactase em adultos é regulada no nível do RNA mensageiro. *Gastroenterologia* 1994; 106:1233.
22. Rossi M, Maiuri L, Fusco MI, et al. Persistência versus declínio da lactase em adultos humanos: eventos multifatoriais estão envolvidos na regulação negativa após o desmame. *Gastroenterologia* 1997; 112:1506.
23. Lorenzsonn V, Lloyd M, Olsen WA. Heterogeneidade imunocitoquímica da lactase-florizina hidrolase na deficiência de lactase em adultos. *Gastroenterologia* 1993; 105:51.
24. Saarela T, Similä S, Koivisto M. Hipercalcemia e nefrocalcinose em pacientes com deficiência congênita de lactase. *J Pediatr* 1995; 127:920.
25. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, et al. Mutações na região traduzida do gene da lactase (LCT) são a base da deficiência congênita de lactase. *Am J Hum Genet* 2006; 78:339.
26. Mobassaleh M, Montgomery RK, Biller JA, Grand RJ. Desenvolvimento da absorção de carboidratos no feto e no neonato. *Pediatrics* 1985; 75:160.
27. Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S. Aumento da prevalência de má absorção de lactose em pacientes com doença de Crohn com baixo risco de má absorção de lactose com base na origem étnica. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1148.
28. Kirschner BS, DeFavaro MV, Jensen W. Má absorção de lactose em crianças e adolescentes com doença inflamatória intestinal. *Gastroenterologia* 1981; 81:829.
29. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Dinâmica dos gases intestinais e tolerância em humanos. *Gastroenterologia* 1998; 115:542.
30. Hammer HF, Fine KD, Santa Ana CA, et al. Má absorção de carboidratos. Sua medição e sua contribuição para a diarreia. *J Clin Invest* 1990; 86:1936.

31. Hammer HF, Hammer J. Diarreia causada por má absorção de carboidratos. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41:611.
32. Johnson AO, Semenya JG, Buchowski MS, et al. Correlação de má digestão de lactose, intolerância à lactose e intolerância ao leite. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:399.
33. Hammer K, Hasanagic H, Memaran N, et al. Relevância da avaliação de metano e dióxido de carbono em testes respiratórios para má absorção de carboidratos em uma coorte pediátrica. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72:e71.
34. Hammer J, Sonyi M, Engeßer KM, et al. Sintomas gastrointestinais induzidos por carboidratos: desenvolvimento e validação de um questionário de sintomas específico para teste para uma população adulta, o Questionário de Percepção de Carboidratos em Adultos. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 32:171.
35. Hammer J, Memaran N, Huber WD, Hammer K. Desenvolvimento e validação do Questionário de Percepção de Carboidratos pediátrico (pCPQ), um instrumento para avaliação de sintomas gastrointestinais induzidos por carboidratos na população pediátrica. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32:e13934.
36. Klare C, Hammer J, Hammer HF. O Questionário de Percepção de Carboidratos em Adultos Identifica Pacientes com Intolerância à Lactose ou Frutose que Respondem à Dieta. *Dig Dis* 2024; 42:276.
37. Yang J, Deng Y, Chu H, et al. Prevalência e apresentação de intolerância à lactose e efeitos na ingestão de produtos lácteos em indivíduos saudáveis e pacientes com síndrome do intestino irritável. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:262.
38. Zhu Y, Zheng X, Cong Y, et al. Inchaço e distensão na síndrome do intestino irritável: o papel da produção de gás e da sensação visceral após ingestão de lactose em uma população com deficiência de lactase. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1516.
39. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Atualização sobre má absorção e intolerância à lactose: patogênese, diagnóstico e tratamento clínico. *Gut* 2019; 68:2080.
40. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Metodologia e indicações do teste respiratório de H₂ em doenças gastrointestinais: a Conferência de Consenso de Roma. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 Suppl 1:1.
41. Hammer HF, Petritsch W, Pristautz H, Krejs GJ. Avaliação da influência da não excreção de hidrogênio na utilidade do teste respiratório de hidrogênio e do teste de tolerância à lactose. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108:137.
42. Rasinperä H, Savilahti E, Enattah NS, et al. Um teste genético que pode ser usado para diagnosticar hipolactasia do tipo adulto em crianças. *Gut* 2004; 53:1571.
43. Marton A, Xue X, Szilagy A. Meta-análise: a precisão diagnóstica dos testes de hidrogênio respiratório à lactose ou de tolerância à lactose para prever o polimorfismo da lactase nort-europeia C/T-13910. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:429.
44. Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, et al. Avaliação de um novo teste de DNA comparado com o teste respiratório de hidrogênio com lactose para o diagnóstico de não persistência da lactase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:371.
45. Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, et al. Diagnóstico não invasivo de hipolactasia com 4-Galactosilxilose (Gaxilose): um ensaio multicêntrico, aberto, de fase IIB-III não randomizado. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:29.