



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARISA LOIO RAINHO RODRIGUES**

***INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSORA DOUTORA LÊLITA SANTOS**

**ABRIL/2011**

# Índice

<i>RESUMO</i>	3
<i>ABSTRACT</i>	4
<i>INTRODUÇÃO</i>	5
<i>INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES E ALERGIAS ALIMENTARES</i>	8
Conceitos Gerais	8
Epidemiologia	9
Mecanismos Fisiopatológicos	10
Manifestações Clínicas	12
Diagnóstico	14
Tratamento	22
<i>PRINCIPAIS TIPOS DE INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES</i>	26
Intolerância aos hidratos de carbono	26
Intolerância às aminas biogénicas	31
Intolerância aos aditivos alimentares	34
<i>INTOLERÂNCIA À LACTOSE</i>	35
Conceitos Gerais	35
Fisiopatologia	35
Bases Genéticas	38
Epidemiologia	39
Manifestações Clínicas	40

Diagnóstico Diferencial	42
Diagnóstico	43
Tratamento	47
<i>INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES E OUTRAS PATOLOGIAS</i>	<b>55</b>
Intolerâncias Alimentares e Síndrome do Cólon Irritável	55
<i>Intolerância à lactose e SII</i>	57
<i>Intolerância a outros hidratos de carbono e SII</i>	58
<i>Outras reacções adversas a alimentos e SII</i>	61
<i>Outros alimentos e SII</i>	62
Intolerâncias Alimentares e Doença Inflamatória Intestinal	66
Intolerâncias Alimentares e Doença Celíaca	67
Intolerâncias Alimentares e Carcinoma colo-rectal	68
Intolerâncias Alimentares e Osteoporose	71
Intolerâncias Alimentares e outras Patologias	72
<i>CONCLUSÃO</i>	<b>73</b>
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	<b>76</b>

## **Resumo**

As reacções adversas a alimentos integram as alergias alimentares, mediadas por um mecanismo imunológico, e as intolerâncias alimentares, provocadas por diferentes tipos de mecanismos não-imunológicos, mais prevalentes na população e com maiores implicações clínicas. Os principais tipos de intolerâncias alimentares são: intolerância aos hidratos de carbono, intolerância às aminas biogénicas e intolerância aos aditivos alimentares. A intolerância à lactose constitui a intolerância alimentar mais comum na população e deve-se a um défice de actividade da enzima intestinal lactase, geralmente por diminuição geneticamente programada da síntese desta enzima após o período de amamentação. Os doentes com intolerância à lactose tendem a eliminar, por completo, a lactose da alimentação, o que pode ter consequências nutricionais nefastas. Contudo, verifica-se que doses razoáveis de lactose são toleradas sem desenvolvimento de sintomas. As intolerâncias alimentares parecem estar relacionadas com outras patologias como a Síndrome do Cólon Irritável, Doença de Crohn, Colite Ulcerosa, Doença Celíaca, Carcinoma colo-rectal, Osteoporose, Doença do Refluxo Gastroesofágico e Depressão, associação esta mediada por mecanismos ainda não totalmente conhecidos.

**Palavras Chave:** Intolerância alimentar, Alergia alimentar, Intolerância à lactose.

## ***Abstract***

Adverse food reactions integrate food allergies, mediated by an immunological mechanism, and food intolerances, caused by different types of non-immunological mechanisms, which are more prevalent among the population and have greater clinical implications. The main types of food intolerance are: carbohydrate intolerance, intolerance to biogenic amines and intolerance to food additives. Lactose intolerance is the most common food intolerance among the population and is due to a lack of activity of the intestinal enzyme lactase, usually caused by a genetically programmed decrease in this enzyme synthesis after weaning. Patients tend to completely eliminate lactose from their diet, which may have harmful nutritional consequences. However, reasonable doses of lactose are tolerated by patients without development of symptoms. Food intolerances seem to be related to other disorders, such as Irritable Bowel Syndrome, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Celiac Disease, Colorectal Cancer, Osteoporosis, Gastroesophageal Reflux Disease and Depression. This association is mediated by mechanisms which are not fully known yet.

**Key words:** Food intolerance, Food allergy, Lactose intolerance

## ***Introdução***

A alimentação, para além de suprir os nutrientes necessários ao crescimento, desenvolvimento e manutenção de funções biológicas, integra também uma importante dimensão psicossocial, relacionada com as práticas alimentares. Contudo, determinados alimentos podem desencadear um conjunto de reacções adversas, o que constitui um motivo de angústia e preocupação, pelo impacto que representam na qualidade de vida dos doentes.

As reacções adversas a alimentos integram as intolerâncias alimentares e as alergias alimentares. Apesar de as intolerâncias alimentares e alergias alimentares se manifestarem por sintomas semelhantes, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por cada uma destas reacções são distintos. As alergias alimentares decorrem de um mecanismo imunológico, ao passo que as intolerâncias alimentares podem resultar de diferentes tipos de mecanismos não imunológicos. Além disso, as intolerâncias alimentares apresentam uma maior prevalência na população e podem atingir uma faixa etária diferente daquela em que geralmente ocorrem as alergias alimentares. Porém, estes conceitos são, muitas vezes, confundidos e aplicados indistintamente, mesmo por profissionais de saúde, o que tem implicações importantes nos métodos de diagnóstico a utilizar e na terapêutica a instituir.

As intolerâncias alimentares constituem um problema médico frequente, atingindo 15% a 20% da população e parecem estar relacionadas com diversas patologias sistémicas e do foro gastro-intestinal. Os mecanismos subjacentes e as implicações clínicas desta associação são, porém, ainda em muitos casos desconhecidos e alvo de debate.

Este trabalho de revisão tem como objectivo principal a distinção dos conceitos de alergia alimentar e de intolerância alimentar, com base na análise dos dados publicados, de

modo a permitir uma melhor comunicação com o doente e entre profissionais de saúde. Pretende-se, ainda, rever os conhecimentos actuais relativamente aos principais tipos de intolerâncias alimentares e à associação entre intolerâncias alimentares e outras patologias, permitindo um melhor esclarecimento quanto à abordagem a adoptar em termos de diagnóstico e tratamento.

A metodologia empregue para a realização deste trabalho foi a de selecção de artigos de revisão e artigos originais que abordassem os conceitos de alergia e intolerância alimentar, os principais tipos de intolerâncias alimentares existentes e sua relação com outras patologias comuns. Numa primeira fase, os artigos foram seleccionados após pesquisa por palavras-chave (“food intolerance”, “food allergy”, “lactose intolerance”), realizada por computador, nas bases de dados da PUBMED. De seguida, a pesquisa na PUBMED foi efectuada através da combinação dos termos “fructose intolerance”, “intolerance to biogenic amines”, “food intolerance and irritable bowel syndrome”, “food intolerance and colorectal cancer”, “food intolerance and inflammatory bowel disease”, “food intolerance and celiac disease”, “lactose intolerance and osteoporosis”. Numa fase posterior, foram seleccionados artigos pertencentes a referências bibliográficas de artigos já consultados. A pesquisa foi limitada a artigos publicados nos últimos dez anos, a maior parte dos quais foi excluída por não se enquadrar no âmbito desta revisão. A bibliografia do trabalho foi realizada através do software EndNote X4, que permite procurar em diferentes bases de dados os artigos consultados e inserir as referências bibliográficas no trabalho de forma organizada.

O trabalho foi estruturado procedendo, inicialmente, a uma revisão dos conceitos de alergia alimentar e intolerância alimentar, principais semelhanças e diferenças.

De seguida, foram abordados os principais tipos de intolerâncias alimentares, em maior pormenor a intolerância á lactose, por ser a intolerância alimentar mais prevalente na população e, portanto, com maiores implicações na prática clínica.

Por último, foi avaliada a possível relação entre intolerâncias alimentares e outras patologias, nomeadamente os mecanismos patogénicos implicados e as consequências práticas desta associação.



# ***Intolerâncias Alimentares e Alergias Alimentares***

## **Conceitos Gerais**

Os conceitos de alergia alimentar e intolerância alimentar têm sido utilizados, muitas vezes, de forma indiscriminada e inapropriada, mesmo por profissionais de saúde, a qualquer tipo de reacção adversa, independente do mecanismo patológico de base [1].

A fim de obter uma rigorosa utilização destes termos, a EEACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) publicou uma revisão da nomenclatura da alergia em 2001 [2], que foi, posteriormente, revista em 2003 pela WAO (World Allergy Organization) [3].

O termo reacção adversa a alimentos é aplicado a qualquer reacção indesejável que ocorre após ingestão de um alimento numa dose que é geralmente tolerada pela maioria dos indivíduos, com produção de sinais e sintomas objectivamente reprodutíveis. As reacções adversas a alimentos envolvem tanto as intolerâncias alimentares como as alergias alimentares e, portanto, esta designação não apresenta qualquer relação com o mecanismo fisiopatológico subjacente, podendo integrar reacções causadas por mecanismos desconhecidos, mas também aquelas provocadas por processos metabólicos, farmacológicos ou imunológicos [2].

Alergia alimentar é uma forma de reacção adversa a alimentos que é causada por uma resposta imunológica ao alimento [1], sendo que a maioria das alergias alimentares é mediada por uma resposta de hipersensibilidade tipo 1, com produção de Imunoglobulina E (IgE) [4]. Muitas reacções alérgicas a alimentos ocorrem alguns minutos após a ingestão, mas a reacção pode, por vezes, ser mais tardia (hipersensibilidade não-mediada por IgE). Além disso, a quantidade de alimento necessária à produção de uma reacção alérgica varia e verifica-se uma

relação entre, por exemplo, a quantidade de leite requerido e o tempo de início dos sintomas [1].

Por outro lado, intolerância alimentar, ou reacção de hipersensibilidade a alimentos não-alérgica, constitui um tipo de reacção adversa em que não está implicado um mecanismo imunológico [2]. Este tipo de reacções é dose dependente e tende a provocar um efeito retardado (horas a dias), o que torna difícil identificar a causa subjacente [5].

Intolerância psicológica constitui uma reacção indesejável provocada por emoções e sentimentos ligados ao alimento em causa. Este tipo de intolerância é habitualmente observada quando um alimento é apresentado sob determinadas condições e não se verifica quando o mesmo alimento é apresentado de forma irreconhecível. Por outro lado, a intolerância psicológica pode ser reproduzida por falsa sugestão de que o alimento implicado foi ingerido [1].

## **Epidemiologia**

As intolerâncias alimentares e alergias alimentares constituem um problema médico comum. Cerca de 20% da população relata uma reacção adversa a alimentos. Contudo, os estudos epidemiológicos baseados em ensaios duplamente cegos disponíveis relativamente a esta temática são escassos [6]. Além disso, os estudos epidemiológicos de prevalência incluem, muitas vezes, alergias alimentares e intolerâncias alimentares de forma indiscriminada [5].

A prevalência de alergias alimentares tem vindo a aumentar nos últimos anos [7]. Contudo, verifica-se que a percepção de alergia alimentar pelos doentes é bastante discutível, sendo que a incidência de alergias alimentares é frequentemente sobrestimada [8]. Cerca de 30% da população em geral acredita que algum familiar apresente uma alergia alimentar a um produto alimentar [7]. Testes duplamente cegos levados a cabo em crianças com história de

reações adversas a alimentos apenas confirmaram esta associação em um terço dos casos e as convicções dos adultos no que respeita à origem dos seus sintomas são igualmente duvidosas [1]. A prevalência das alergias alimentares varia com a idade, sendo mais frequente em crianças. Cerca de 0,5% a 3,8% das crianças apresentam uma alergia alimentar, em comparação com 0,1% a 1% dos adultos [9]. A prevalência é, no entanto, superior em indivíduos atópicos (cerca de 10%) [10]. A apresentação clínica ocorre geralmente durante o primeiro ano de vida, estando bastante associada à existência de eczema atópico [5].

A prevalência das intolerâncias alimentares é também difícil de prever, uma vez que podem estar implicados diferentes mecanismos fisiopatológicos. Contudo, estima-se que entre 15% a 20% dos indivíduos sofrem de intolerância alimentar [8].

## **Mecanismos Fisiopatológicos**

Em 1995 a EEACI definiu uma classificação para as reações adversas a alimentos com base no mecanismo patogénico desencadeante (figura 1) [11]. Assim, as reações adversas a alimentos podem ser divididas em reações tóxicas e reações não tóxicas [10] ou reações de hipersensibilidade [12]. As reações tóxicas podem ocorrer em qualquer indivíduo, independentemente da sua sensibilidade individual e ocorrem por ingestão de alimentos contaminados com substâncias tóxicas [10]. As toxinas podem estar presentes nos alimentos de forma natural, ser induzidas pelo processamento dos alimentos ou serem incorporadas como contaminantes ou aditivos [11]. As reações adversas não tóxicas, por outro lado, integram as reações mediadas por um mecanismo imune (alergias alimentares) e por um mecanismo não-imune (intolerâncias alimentares) [10].

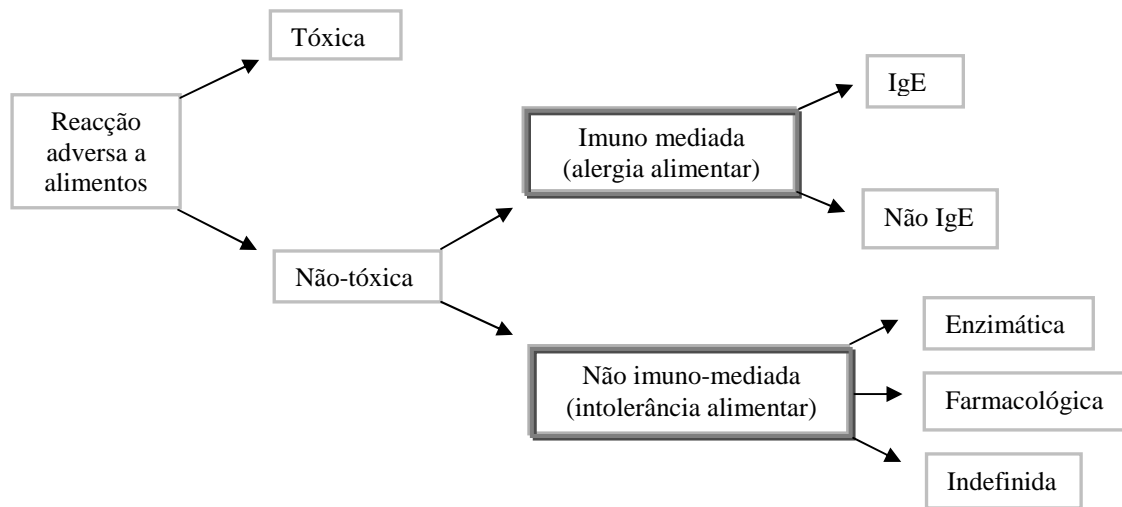
Como foi referido anteriormente, as alergias alimentares decorrem de um mecanismo imunológico, sendo que a maioria das alergias alimentares são mediadas por IgE. Ocorre

produção de IgE específica para determinados alimentos, que se liga a receptores específicos de alta afinidade FcεRI presentes nos mastócitos, basófilos circulantes e células da mucosa e da pele. Esta ligação provoca desgranulação de mastócitos com libertação de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente histamina, proteases, heparina, proteoglicanos e factores quimiotáticos, o que provoca aumento da permeabilidade da parede intestinal, aumento da produção de muco, infiltrado celular inflamatório e estimulação de fibras sensitivas dolorosas e, conseqüentemente, a sintomatologia típica. As alergias alimentares podem também ser não-mediadas por IgE (envolvimento de outras classes de Ig que não IgE, mediadas por células, mediadas por anticorpos ou devido à formação de imunocomplexos circulantes) [4, 11]. Assim, as alergias alimentares podem ser classificadas em três grupos: mediadas por IgE; não-mediadas por IgE e distúrbios mistos [7].

Por outro lado, as intolerâncias alimentares implicam um mecanismo não-imunológico. Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas intolerâncias alimentares consistem em:

- Defeitos enzimáticos – Intolerância enzimática: os erros inatos do metabolismo devidos a defeitos enzimáticos podem afectar a digestão e absorção de hidratos de carbono, lípidos ou proteínas [11]. O defeito enzimático pode ser primariamente gastrointestinal, causando alterações da digestão ou absorção (ex: deficiência de lactase), ou sistémico, como ocorre na intolerância hereditária à frutose [1].
- Reacções farmacológicas – Intolerância farmacológica: é causada por aminas vasoactivas (dopamina, histamina, tiramina, norepinefrina, feniletilamina e serotonina) e outras substâncias presentes nos alimentos, que manifestam actividade farmacológica. Em muitos casos existe uma relação dose-efeito [11].

- Intolerância alimentar indefinida: consiste na intolerância alimentar resultante de mecanismos não definidos, tais como as reacções a aditivos alimentares [11].



**Figura 1:** Classificação EEACI das reacções adversas a alimentos.  
Adaptado de: [11].

## Manifestações Clínicas

Os sintomas de intolerância alimentar e de alergia alimentar são semelhantes.

Contudo, os sintomas de alergia alimentar geralmente desenvolvem-se imediatamente após a ingestão do alimento implicado [5] e estes podem ser cutâneos, gastro-intestinais, respiratórios ou sistémicos.

A urticária aguda e o angioedema constituem as manifestações cutâneas mais frequentes de alergia alimentar, que raramente causa urticária crónica [12]. As alergias alimentares desempenham também um importante papel na patogénese da dermatite atópica, sendo responsáveis por 35 a 80% dos casos de crianças com patologia moderada a grave [11].

Os distúrbios gastro-intestinais apresentam geralmente um mecanismo misto, mediado e não-mediado por IgE, como ocorre na esofagite e/ou gastroenterite eosinofílica alérgica. A

esofagite eosinofílica alérgica constitui a síndrome mais comumente associada à alergia alimentar [7] e é definida por sintomas esofágicos (disfagia, impactação alimentar e perda ponderal em adolescentes; irritabilidade, diminuição do rendimento e distúrbios do sono em crianças), associados a eosinofilia esofágica isolada grave e ausência de refluxo gastroesofágico patológico (documentado por pH normal do esôfago distal ou ausência de resposta a elevadas doses de inibidores da bomba de prótons) [13]. Pode ainda ocorrer anafilaxia gastrointestinal (mediada por IgE), que se manifesta geralmente por náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal tipo cólica [7, 12]. Caso o mecanismo desencadeante da alergia alimentar seja não-mediado por IgE, as manifestações clínicas podem incluir proctocolite ou enterocolite induzidas por proteínas alimentares, distúrbios que ocorrem mais frequentemente em latentes, após ingestão de proteínas do leite ou da soja [12]. A proctocolite induzida por proteínas alimentares manifesta-se por diarreia, com sangue nas fezes, anemia e perda ponderal. A enterocolite induzida por proteínas alimentares causa vômitos, diarreia, desidratação grave, podendo provocar choque cardiogénico [11]. A enteropatia induzida por proteínas alimentares caracteriza-se por atrofia das vilosidades intestinais e um infiltrado inflamatório da mucosa, com consequente síndrome de má-absorção [12].

As manifestações respiratórias de alergia alimentar podem incluir asma, edema laríngeo ou rinoconjuntivite [7].

As alergias alimentares são responsáveis por, pelo menos, um terço a metade dos casos de anafilaxia que recorrem ao Serviço de Urgência dos hospitais, caracterizando-se pelos sintomas já mencionados, bem como por sintomas cardiovasculares (hipotensão, colapso vascular e disritmias) [12].

A Síndrome de Alergia Oral é devida a uma reacção cruzada entre proteínas presentes em frutos e verduras ingeridos e alergénios do pólen, resultando em prurido, parestesias ou

angioedema dos lábios, palato, língua ou orofaringe, enquanto que os sintomas sistémicos raramente ocorrem [12].

Os alimentos mais frequentemente envolvidos nas alergias alimentares são o leite, ovo, amendoim, sésamo, peixe, marisco, frutos secos, trigo e soja [5].

Os alimentos podem provocar reacções cruzadas, ou seja, alimentos diferentes podem induzir respostas alérgicas semelhantes no mesmo indivíduo. As reacções cruzadas podem ocorrer entre diferentes tipos de alimentos ou entre alimentos e outros antigénios não alimentares, tais como o pólen [1].

Por outro lado, as intolerâncias alimentares tendem a ocorrer mais tardiamente após a ingestão do alimento causal (horas a dias) e manifestam-se geralmente por intestino irritável, cefaleias, enxaquecas, fadiga, alterações do comportamento ou urticária. Podem também ocorrer sintomas de asma em alguns doentes, bem como uma reacção anafilatóide, que sucede ocasionalmente [5].

## Diagnóstico

### ❖ HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME OBJECTIVO

A avaliação inicial de um doente com reacção adversa a alimentos consiste numa história clínica detalhada e num exame físico cuidadoso.

A história clínica deve esclarecer [12]:

- Qual o alimento responsável e a quantidade ingerida;
- O tempo decorrido entre a ingestão do alimento e o desenvolvimento dos sintomas;
- Se a ingestão do alimento possivelmente implicado provocou sintomas semelhantes noutras ocasiões;

- Se são necessários determinados factores para que se produzam os sintomas, tais como exercício, álcool e consumo de fármacos;
- O intervalo de tempo entre a última reacção adversa;
- Quais os sintomas causados e se foi administrada algum tipo de medicação ao doente (anti-histamínicos, corticosteróides, epinefrina);
- Se o doente apresenta outras alergias.

A história familiar pode também ser útil no diagnóstico, sendo que as alergias alimentares estão habitualmente relacionadas com história familiar de atopia (asma, eczema, febre dos fenos) e as intolerâncias alimentares associam-se frequentemente a história de intestino irritável, enxaqueca, úlceras orais ou erupções cutâneas [5].

O exame objectivo deve permitir avaliar a pele, o sistema gastro-intestinal e respiratório [12].

#### ❖ EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

A utilização de vários testes tem sido útil no diagnóstico de reacções adversas a alimentos, complementando os dados fornecidos pela história clínica e exame objectivo.

#### *Exames Laboratoriais*

Não existem critérios bem definidos para o diagnóstico de alergias alimentares [14]. Os dois testes de primeira linha utilizados no diagnóstico de alergias alimentares detectam a presença de IgE específica dos alimentos e são o teste de hipersensibilidade cutânea imediata (*skin prick test*) e a determinação dos níveis de IgE específica no soro (teste de IgE específica no soro *in vitro* ou ImmunoCAP FEIA test). O RAST não é um método frequentemente utilizado, embora este termo seja, muitas vezes, utilizado para designar os testes de determinação de IgE específica no soro no geral. Ambos os testes apresentam elevada



sensibilidade (>90%), mas uma especificidade mais baixa (50%) [7] e ambos podem apresentar falsos positivos devido a reacções cruzadas [11]. Estes testes devem apenas ser realizados se existir elevada suspeita clínica de alergia alimentar [7].

O *skin prick test* utiliza geralmente extractos comerciais na avaliação de alergia alimentar. Este teste é realizado através da colocação de uma gota do extracto do alergénio na pele e da punção da pele sobre a gota, com leitura dos resultados após 15 a 20 minutos [7]. A formação de uma pápula de diâmetro pelo menos 3 mm superior ao controlo negativo (excipiente da solução) é considerada positiva. Caso o resultado seja negativo utilizando extractos de alimentos, deve ser realizado novo teste com alimentos frescos (método *prick to prick*). Uma resposta negativa ao *prick test* (juntamente com a ausência de IgE específica para os alimentos) exclui, virtualmente, uma reacção mediada por IgE, mas não elimina o diagnóstico de intolerância alimentar. Por outro lado, um *prick test* positivo, a menos que seja confirmado por uma determinação dos níveis de IgE específica e por um teste de provocação duplamente cego controlado por placebo (DBPCFC), não permite estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar, excepto se a ingestão do alimento implicado provocou uma reacção potencialmente fatal, caso em que um *prick test* positivo é considerado diagnóstico [12]. O *skin prick test* apresenta algumas limitações (tabela 1).

**Tabela:** Dificuldades práticas na interpretação dos resultados do *prick test*  
**Adaptado de:** [1,7]

Limitações do <i>Skin Prick Test</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podem ocorrer falsos positivos e falsos negativos</li> <li>• Não existe uma definição globalmente aceite relativamente ao que constitui uma reacção positiva</li> <li>• É necessária uma superfície cutânea limpa</li> <li>• O tamanho da reacção cutânea depende, em certa medida, da potência do extracto utilizado</li> <li>• Os anti-histamínicos e outros fármacos relacionados inibem durante dias, semanas ou mesmo meses, a pápula induzida pela histamina e alteram o resultado do teste</li> <li>• É necessário descontinuar a terapêutica anti-histamínica e alguns doentes não toleram os sintomas provocados pelo teste nesta situação</li> <li>• Os resultados podem variar consoante o dispositivo utilizado na picada, a pressão aplicada e o local do corpo onde o teste é realizado</li> <li>• Os extractos comerciais utilizados e os extractos de alimentos frescos ou congelados em estado bruto podem dar resultados diferentes</li> <li>• O limiar da resposta cutânea em crianças com menos de dois anos (reduzido número de mastócitos na pele) é inferior ao existente em crianças mais velhas</li> <li>• Existe uma fraca correlação entre os resultados obtidos pelo <i>prick test</i> e por testes de provocação</li> </ul>

A determinação dos níveis de IgE específica no soro constitui o segundo exame a realizar no diagnóstico de alergia alimentar, uma vez que este é mais dispendioso e demorado relativamente ao *prick test* [11]. Vários autores determinaram os níveis de IgE específica para determinados alimentos com um valor preditivo positivo de 95%, o que permitiu demonstrar a existência de uma relação entre o nível de IgE específica e a probabilidade de um doente reagir a um alimento ingerido. Porém, existem algumas discrepâncias relativamente aos valores determinados [12]. Na população em geral, sem suspeita clínica de reactividade, um teste positivo indica provavelmente sensibilização e não reactividade clínica. Apenas se deve

considerar um teste positivo como tendo correlação com reactividade clínica se o valor preditivo positivo de 95% para os alimentos foi obtido ou quando existe uma clara história de reacção após ingestão de determinado alimento específico [7]. O teste de determinação dos níveis de IgE específica no soro apresenta também algumas limitações (tabela 2).

**Tabela 2:** Limitações do teste de determinação dos níveis de IgE específica no soro  
**Adaptado de:** [12]

Limitações do teste de determinação dos níveis de IgE específica no soro
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podem ocorrer reacções cruzadas</li> <li>• Não existe um valor limite a partir do qual os sintomas ocorram sempre</li> <li>• Custo mais elevado</li> <li>• Mais demorado</li> </ul>

Caso a história clínica e o exame físico sugiram uma reacção a alimentos provocada por um mecanismo imunológico não mediado por IgE, devem considerar-se outros exames complementares de diagnóstico para confirmação dessa suspeita, nomeadamente endoscopia e biópsia do tracto gastrointestinal, para diagnóstico, por exemplo, de patologia eosinofílica gastrointestinal ou de doença Celíaca [7].

Diferentes testes laboratoriais podem ser utilizados no diagnóstico de intolerâncias alimentares, nomeadamente medição da actividade enzimática em biópsias intestinais, identificação de determinadas mutações genéticas específicas e testes respiratórios do hidrogénio para diagnóstico de intolerâncias a alguns hidratos de carbono (frutose, lactose e sacarose). O teste respiratório do hidrogénio consiste na medição da quantidade de hidrogénio presente no ar expirado após ingestão do hidrato de carbono a testar. Em caso de malabsorção, o hidrato de carbono ingerido sofre metabolização pelas bactérias presentes no cólon com

produção de hidrogénio, metano, dióxido de carbono e ácidos gordos, sendo que uma pequena quantidade do hidrogénio produzido é absorvido e eliminado durante a primeira passagem pelos pulmões. De forma a evitar resultados falso-negativos, devido a escassez de bactérias produtoras de hidrogénio, e resultados falso-positivos, por diminuição do tempo de trânsito orocecal e proliferação bacteriana, deve ser realizado um teste respiratório do hidrogénio com lactulose, um dissacarídeo que não é absorvido e que, portanto, causa produção de hidrogénio. Por último, a medição dos níveis plasmáticos de glucose após ingestão de uma dose de lactose e frutose pode ser utilizada no diagnóstico de intolerância à lactose e intolerância à frutose, respectivamente [15].

### ***Plano alimentar de eliminação***

Quando se suspeita que uma reacção adversa é provocada por um determinado alimento, o que geralmente é sugerido pela história clínica, é possível recorrer a planos alimentares de eliminação, de forma a suprimir os sintomas do doente e a confirmar esta hipótese diagnóstica. Os planos alimentares de eliminação devem ser prescritos com base nos resultados dos testes laboratoriais. Caso ocorra uma reacção adversa a apenas um ou a um número reduzido de alimentos, basta eliminar o alimento implicado, o que conduz à resolução dos sintomas em poucos dias. Porém, quando não é possível identificar o alimento responsável, deverá ser prescrito um plano alimentar que apenas contenha alimentos que raramente causem reacções adversas. Estes planos alimentares devem ser seguidos durante um período mínimo de quatro semanas, com posterior introdução gradual de alimentos, após total resolução dos sintomas [12]. Na tabela 3 são apresentadas as principais limitações dos planos alimentares de eliminação.

**Tabela 3:** Limitações dos planos alimentares de eliminação  
**Adaptado de:** [1,12]

Limitações dos planos alimentares de eliminação
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O indivíduo pode não apresentar uma reacção adversa ao alimento de que se suspeita</li> <li>• O indivíduo pode apresentar uma reacção adversa também a outro alimento que não foi eliminado</li> <li>• O alimento pode não ter sido totalmente eliminado do plano alimentar</li> <li>• O alimento implicado pode ser um componente essencial da alimentação ou pode estar incluído em alimentos variados</li> <li>• Alguns planos alimentares podem ser dispendiosos</li> <li>• Os alimentos podem ser contaminados por alergénios ocultos durante o processo de produção e confeção</li> </ul>

### ***Testes de provocação***

O teste de provocação duplamente cego, controlado por placebo (DBPCFC) constitui o gold-standard do diagnóstico de reacções de hipersensibilidade a alimentos [12], no qual o doente e o médico desconhecem o conteúdo do teste de provocação, de forma a diminuir possíveis viés. Os alimentos e placebos utilizados no teste são preparados e a ordem da sua administração é estabelecida sem conhecimento do médico ou do doente [7]. Contudo, podem existir falsos negativos se forem utilizados certos fármacos inadvertidamente durante o teste, e falsos positivos em caso de exercício físico, uso de determinados fármacos, álcool, factores hormonais, infecções gastro-intestinais ou respiratórias, mastocitose sistémica ou factores psicogénicos. Este tipo de testes deve ser levado a cabo em ambiente hospitalar, com pessoal especializado e com equipamento disponível adequado ao tratamento de anafilaxia e não devem ser realizados se: existir história de anafilaxia a um alimento conhecido; houver história de doença aguda sistémica; tiverem sido administrados fármacos capazes de diminuir (anti-histamínicos, corticosteróides) ou aumentar (inibidores da enzima de conversão da angiotensina) a reacção ou diminuir a eficácia da epinefrina (bloqueadores  $\beta$ ). Os testes de

provocação consistem em fornecer ao doente o placebo ou o alimento alergénico até que se instalem os sintomas ou que se atinja a dose máxima [12]. Na tabela 4 estão listadas as principais dificuldades e limitações dos testes de provocação duplamente cegos, controlados por placebo.

**Tabela 4:** Limitações e dificuldades dos testes de provocação duplamente cegos, controlados por placebo

**Adaptado de:** [1]

Limitações dos testes de provocação duplamente cegos, controlados por placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A dose de alimentos necessária à produção de sintomas varia de indivíduo para indivíduo</li> <li>• A dissimulação de grandes quantidades de determinados alimentos, especialmente os que apresentam cheiro, sabor ou cor fortes, nas cápsulas utilizadas no teste pode ser difícil</li> <li>• As reacções que ocorram na boca não vão ser valorizadas se o alimento não entrar em contacto com a cavidade oral (administração por cápsulas ou sonda nasogástrica)</li> <li>• As cápsulas não são adequadas a crianças incapazes de as engolir</li> <li>• Risco de ocorrer choque anafiláctico</li> <li>• Embora não esteja provado, é possível que alguns doentes só desenvolvam uma reacção adversa se vários alergénios forem ingeridos simultaneamente ou se outro factor estiver presente (ex: exercício, fármacos)</li> </ul>

É de referir que existem vários testes utilizados com fim diagnóstico nas alergias e intolerâncias alimentares que não foram ainda validados ou que não são alvo de consenso, como é o caso da cinesiologia aplicada, testes citotóxicos, testes de provocação-neutralização intracutânea, determinação dos níveis séricos de IgG4 específica, testes electodérmicos, DRIA test, entre outros [12].

## Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico de alergia alimentar, a eliminação completa do alergénio alimentar específico constitui a única terapia comprovada a instituir [7], embora existam várias outras opções terapêuticas promissoras em investigação [16]. Esta abordagem terapêutica pode provocar problemas de carência nutricional, ultrapassado pela administração de suplementos de vitaminas e minerais, ou inconvenientes relacionados com a não identificação dos alergénios a evitar nos alimentos comercializados [11]. Assim, tanto os doentes como os prestadores de cuidados de saúde devem ser informados relativamente à eliminação de alergénios alimentares, nomeadamente no que diz respeito à leitura de rótulos dos alimentos, à evicção de situações de alto risco, ao reconhecimento precoce dos sintomas de alergia e à conduta a adoptar face a uma reacção anafiláctica [16].

É possível que, com o tempo, se desenvolva uma tolerância clínica à maioria dos alergénios alimentares, excepto aos alergénios dos amendoins, marisco e frutos secos. Esta tolerância clínica é confirmada pela reintrodução periódica de alergénios alimentares sob supervisão clínica. Existe uma relação entre a diminuição dos níveis séricos de IgE específica de alimentos e a probabilidade de desenvolver tolerância. Este dado poderá ajudar o clínico a estabelecer qual o melhor período para reintroduzir os alergénios alimentares [17].

Existem várias opções farmacológicas capazes de aliviar aspectos relacionados com as alergias alimentares. Os anti-histamínicos anti-H<sub>1</sub> são úteis no tratamento da Síndrome de Alergia Oral, dos sintomas cutâneos e dos sintomas do trato respiratório superior, sendo menos eficazes como terapêutica dos sintomas do trato respiratório inferior, sintomas gastrointestinais e anafilaxia. Os corticosteróides orais podem ser utilizados no tratamento dos distúrbios crónicos mediados por IgE, embora acarretem geralmente efeitos secundários intoleráveis. Foi sugerido que o cromoglicato de sódio e os antagonistas dos leucotrienos podem ser usados no tratamento de alergias alimentares mediadas por IgE e na prevenção da

ocorrência de reacções adversas durante a dessensibilização oral específica com alimentos. Não existem, contudo, estudos controlados que confirmem estes achados. A epinefrina por via intra-muscular é o tratamento de escolha da anafilaxia, sendo que os anti-histamínicos e os corticosteróides parenterais constituem fármacos de segunda linha [12]. A epinefrina deve ser administrada a todos os doentes com anafilaxia provocada por alimentos. Aos doentes com história de reacções sistémicas a alimentos mediadas por IgE suspeitadas ou provadas, deve ser prescrita epinefrina auto-injectável e estes doentes devem ser instruídos relativamente ao seu correcto manuseamento [7]. Tem também sido avaliada a utilização de anticorpos anti-IgE (TNX-901) no tratamento de alergia alimentar ao amendoim, tendo-se verificado um aumento duradouro da dose média de amendoim tolerada sem aparecimento de sintomas em indivíduos com alergia ao amendoim, o que não ocorreu em 25% dos casos. Estes fármacos inibem a ligação de IgE aos mastócitos e basófilos, diminuem a expressão do receptor FcεRI nos basófilos e inibem, provavelmente, a activação de células T por alergénios específicos [12]. Um outro anticorpo monoclonal anti-IgE, o omalizumab, tem sido aprovado no tratamento da asma alérgica persistente não controlada por corticosteróides inalados, mas a sua eficácia não foi ainda avaliada no tratamento da alergia alimentar [17]. O omalizumab não apresenta efeitos secundários relevantes, mas apresenta outras limitações, tais como a necessidade de uma terapêutica vitalícia e o seu elevado custo [12].

A dessensibilização refere-se a um estado clínico temporário em que a exposição ao alergénio não causa sintomas alérgicos [14]. A dessensibilização deve ser considerada como tratamento da alergia alimentar em caso de [12]:

- impossibilidade de evitar a exposição aos alimentos;
- impossibilidade de manter uma alimentação equilibrada por parte dos doentes com alergias alimentares múltiplas;



- impossibilidade de manter um determinado plano alimentar devido ao seu elevado custo ou a discriminação social;
- os doentes não sofrerem melhoria após um rigoroso plano alimentar de eliminação.

A dessensibilização específica pode ser realizada por via subcutânea ou oral. A via subcutânea tem sido usada no tratamento da alergia ao amendoim, mas com efeitos adversos inaceitáveis (anafilaxia provocada pela injeção dos alérgenos alimentares) e sem modificação dos parâmetros imunológicos (IgE e IgG). A dessensibilização oral específica, por outro lado, tem sido utilizada no tratamento de doentes com alergia alimentar com elevadas taxas de sucesso [12]. Chafen, J.J.S. et al. (2010) numa revisão sistemática das abordagens terapêuticas estudadas para as alergias alimentares, concluiu que a segurança da dessensibilização não foi, até hoje, convenientemente avaliada [14].

Alguns estudos têm sugerido que os probióticos, definidos como microorganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, têm efeitos benéficos na prevenção e tratamento de doenças, podem ser úteis no tratamento e prevenção da alergia alimentar. Os possíveis mecanismos sugeridos como implicados no efeito benéfico dos probióticos nas alergias alimentares são: fornecimento de sinais de maturação ao tecido linfóide associado ao intestino; equilíbrio da síntese de citocinas pró e anti-inflamatórias; diminuição da carga de antígenos alimentares promovida pela degradação e modificação de macromoléculas; reversão do aumento da permeabilidade intestinal observada em indivíduos com alergia alimentar; normalização da microflora intestinal e, por último, aumento das respostas específicas mediadas por IgA, geralmente incompletas em doentes com alergia alimentar [17].

O tratamento de escolha das intolerâncias alimentares consiste, mais uma vez, na eliminação do alimento desencadeante da alimentação [15]. Mais adiante são abordadas outras terapêuticas específicas para cada tipo de intolerância alimentar.

Na tabela 5 encontram-se resumidas as principais características dos dois tipos de reacções adversas a alimentos, alergias alimentares e intolerâncias alimentares.

**Tabela 5:** Reacções adversas a alimentos

Adaptado de: [5]

	<b>Alergia Alimentar</b>	<b>Intolerância Alimentar</b>
<b>Apresentação clínica</b>	Reacções agudas: - Síndrome de Alergia Oral - urticária - angioedema - sintomas gastro-intestinais - dificuldade respiratória - anafilaxia Dermatite atópica	Episódico/recorrente/crónico: - edema/erupção cutânea - irritação intestinal/gástrica - cefaleia/enxaqueca - fadiga/dor - úlceras orais - congestão nasal/pólipos Em crianças: - alterações comportamentais - refluxo gastroesofágico - eczema/rash pruriginoso
<b>Idade de aparecimento</b>	Crianças	Qualquer idade
<b>História familiar</b>	Atopia: - asma - eczema - febre dos fenos	Frequentemente: - intestino irritável - cefaleias - úlceras orais - erupção cutânea
<b>Tempo de reacção</b>	Imediata (minutos a 1-2 horas)	Horas a dias
<b>Reprodutibilidade da reacção</b>	Reprodutível	Variável
<b>Mecanismo</b>	Imune	Não-imune
<b>Alimentos implicados</b>	Proteínas alimentares específicas: leite, ovo, amendoim, frutos secos, sésamo, peixe, marisco, trigo, soja	Químicos alimentares naturais: salicilatos, aminos, glutamato monossódico Aditivos alimentares Alguns cereais Produtos lácteos
<b>Testes de diagnóstico</b>	Testes de hipersensibilidade imediata Determinação de IgE sérica específica Planos alimentares de eliminação Testes de provocação	Determinação da actividade enzimática Testes genéticos Teste respiratório do hidrogénio Planos alimentares de eliminação Testes de provocação
<b>Tratamento</b>	Evicção completa das proteínas alimentares identificadas	Modificação condescendente do plano alimentar
<b>Prognóstico</b>	Frequentemente desaparece: ovo, leite, trigo, soja Muitas vezes persiste: amendoim, frutos secos, marisco	Susceptibilidade duradoura Tolerância variável Sintomas inconstantes

## ***Principais tipos de Intolerâncias Alimentares***

### **Intolerância aos hidratos de carbono**

Os hidratos de carbono provenientes da dieta podem ser de diferentes tipos: polissacarídeos (amilopectina e amilose), dissacarídeos (lactose, sacarose, maltose e trealose) e monossacarídeos (frutose, glucose e galactose) [18].

Os hidratos de carbono ingeridos têm que ser digeridos e absorvidos no tracto gastrointestinal antes de serem utilizados pelo organismo como fonte energética. Os processos de digestão e absorção são mediados pela acção de enzimas digestivas e de proteínas transportadoras com funções especializadas. A digestão é completada pela acção de hidrolases específicas ligadas à membrana do pólo apical dos enterócitos, que revestem as vilosidades do intestino delgado. Os monossacarídeos resultantes da acção destas hidrolases são, de seguida, absorvidos pelos enterócitos através de sistemas de transporte específicos da membrana. Em caso de deficiência a nível do processo digestivo ou absorptivo, os hidratos de carbono passam através do tracto gastro-intestinal sem serem digeridos ou sendo apenas parcialmente digeridos por enzimas produzidas pela flora bacteriana intestinal. Esta fermentação bacteriana produz ácidos gordos, hidrogénio, dióxido de carbono e metano que, juntamente com os hidratos de carbono não digeridos e não absorvidos, pode provocar sintomas de intolerância alimentar [19].

#### **❖ INTOLERÂNCIA AOS DISSACARÍDEOS**

A intolerância à lactose, por constituir a intolerância alimentar mais prevalente na população mundial, é descrita em pormenor mais adiante.

A sacarose, o principal hidrato de carbono presente na maioria dos frutos, tem que ser digerida até aos seus constituintes monossacáridos, a frutose e glucose, antes de ser absorvida. Esta hidrólise enzimática ocorre através da enzima sacarase, cuja actividade está associada à enzima digestiva isomaltase [19]. A deficiência congénita de sacarase-isomaltase resulta da ausência de sacarase na membrana dos enterócitos, associada a níveis variáveis de actividade de isomaltase, com consequente incapacidade de digerir a sacarose proveniente da dieta e aparecimento de sinais e sintomas de malabsorção, tais como vómitos, flatulência e dor abdominal. A deficiência congénita de sacarase-isomaltase é uma condição rara, de transmissão autossómica recessiva, que afecta 0,02% dos indivíduos provenientes da Europa, sendo bastante mais prevalente em populações nativas da Gronelândia, Alasca e Canadá [20]. Diferentes mutações na região codificadora do gene da sacarase-isomaltase (gene SI), localizado no cromossoma 3, têm sido propostas como associadas ao fenótipo de deficiência congénita de sacarase-isomaltase [18]. Estas mutações provocam a síntese de uma proteína enzimaticamente inactiva ou com uma função transportadora incompetente [20]. O tratamento da deficiência congénita de sacarase-isomaltase consiste essencialmente na eliminação de sacarose da alimentação, podendo também recorrer-se à suplementação dos alimentos com sacarase produzida por leveduras [19].

A enzima maltase-glucoamilase remove resíduos simples de glucose a partir de cadeias  $\alpha(1-4)$  de oligossacarídeos, da maltotriose e da maltose, permitindo o último passo da digestão das regiões lineares do amido no intestino delgado. A deficiência de glucoamilase ocorre em cerca de 1,8% das crianças com diarreia crónica e provoca uma malabsorção de polímeros curtos de glucose e de amido [19]. O gene da maltase-glucoamilase (gene MGAM) localiza-se no cromossoma 7 e mostrou uma homologia estrutural com o gene da sacarase-isomaltase, sugerindo uma possível evolução a partir de um gene comum. As acções destas

duas enzimas são complementares e permitem a digestão do amido de origem vegetal, o qual constitui dois terços da maioria das dietas [21].

A trealose é o dissacarídeo encontrado em cogumelos, algas e na hemolinfa de insectos. A trealase consiste numa enzima intestinal que hidrolisa a trealose em duas moléculas de glucose. A deficiência de trealase, uma condição autossómica recessiva, ocorre essencialmente na Gronelândia, onde afecta cerca de 8% da população. O mapeamento do gene que codifica a trealase (gene TREH) em ratos, permitiu localizar o gene humano no cromossoma 11 [19]. Devido à distribuição excepcional deste dissacarídeo em alimentos, não têm sido reportadas consequências nutricionais associadas à deficiência de trealase, mas esta pode vir a tornar-se problemática devido à adição de trealose como adoçante aos alimentos [18].

#### ❖ INTOLERÂNCIA AOS MONOSSACARÍDEOS

A glucose e galactose, produtos da hidrólise da lactose, são normalmente transportadas através da membrana apical do epitélio intestinal por transporte activo, mediado pelo cotransportador  $\text{Na}^+$ /glucose (SGLT1). Estes dois monossacarídeos são, de seguida, transportados dos enterócitos para a circulação portal através do transportador presente na membrana basolateral, GLUT2. A malabsorção de glucose-galactose é uma doença rara, autossómica recessiva, que resulta de um defeito no transporte activo destes dois monossacarídeos para o interior do enterócito. Foram identificadas várias mutações do gene que codifica o SGLT1 (gene hSGLT1, localizado no cromossoma 22) responsáveis por este defeito de transporte [22]. A malabsorção de glucose-galactose cursa com diarreia grave e desidratação em recém-nascidos, aquando da ingestão de leite materno ou de fórmulas infantis. O tratamento consiste em hidratação e iniciação de uma alimentação sem glucose e galactose, recorrendo à frutose como fonte de hidratos de carbono [19].

A frutose é um monossacarídeo encontrado sob três principais formas na dieta: como frutose livre (presente em frutos e no mel); como um constituinte do dissacarídeo sacarose; ou como frutanos, polímeros da frutose frequentemente presentes na forma de oligossacarídeos (frutooligossacarídeos – FOS), presentes em alguns vegetais e em produtos à base de trigo [23], tendo também sido desenvolvidos como adoçante em alternativa à frutose [24]. Os frutanos, dos quais a inulina faz parte, são dificilmente digeridos, constituindo um tipo de fibras alimentares. Os FOS orais são geralmente bem tolerados, mas a ingestão de outros frutanos pode provocar sintomas abdominais em indivíduos normais [25].

A intolerância à frutose pode manifestar-se segundo duas apresentações clínicas diferentes: malabsorção de frutose e intolerância hereditária à frutose.

O monossacarídeo frutose é transportado através da membrana apical dos enterócitos por difusão facilitada através do transportador GLUT5, específico para a frutose, sendo, de seguida, transportado através da membrana basolateral dos enterócitos pelo transportador GLUT2. Este último transportador permite o transporte não só da frutose, mas também da glucose e galactose. Embora o GLUT5 constitua o principal transportador da frutose através da membrana apical dos enterócitos, o GLUT2 pode auxiliar a absorção do excesso de frutose luminal ao ser também inserido na membrana apical de forma reversível aquando do transporte de glucose pelo SGLT1. A absorção de frutose depende da capacidade funcional do GLUT5, que aumenta com o aporte de frutose e sacarose da dieta, e da capacidade e rapidez de inserção de GLUT2 na membrana apical dos enterócitos em resposta aos hidratos de carbono da dieta [26]. Assim, a malabsorção de frutose parece ser devida a um defeito a nível do transporte intestinal, embora não resulte de mutações do gene que codifica o GLUT5 (gene SLC2A5). A prevalência de malabsorção de frutose, em doentes com sintomas gastrointestinais inexplicados, varia entre 38% e 80% consoante a dose de frutose ingerida. Verifica-se que a frutose é absorvida a nível intestinal de forma mais eficiente e provoca

menos sintomas quando são ingeridos alimentos que contêm frutose em quantidades praticamente equimolares às de glucose. Por outro lado, a absorção de frutose proveniente de alimentos que contêm uma mistura de frutose e sorbitol (um tipo de poliól) é incompleta e responsável por mais sintomas relativamente à absorção de cada um dos dois açúcares isoladamente [19]. O teste de diagnóstico da malabsorção de frutose mais frequentemente utilizado é o teste respiratório do hidrogénio, devendo proceder-se, concomitantemente, à medição dos níveis séricos de glucose de forma a distinguir a malabsorção de frutose da intolerância hereditária à frutose, uma vez que alguns dos sintomas podem ser semelhantes (ver adiante). Mais uma vez, a eliminação de frutose da alimentação constitui o tratamento de escolha. Os doentes podem ainda ingerir frutos e vegetais com quantidades equimolares de frutose e galactose, de forma a melhorar a absorção de frutose e, em alimentos líquidos, é ainda possível recorrer à suplementação com glucose [15].

A intolerância hereditária à frutose é um defeito congénito do metabolismo autossómico recessivo, potencialmente letal, que resulta da deficiência de aldolase B no fígado, intestino e rim, com consequente incapacidade de metabolizar por completo a frutose, sorbitol (fonte endógena de frutose) e sacarose da dieta. A intolerância hereditária à frutose afecta entre 1/30000 a 1/20000 recém nascidos na Europa, mas a sua prevalência em adultos não é conhecida. Pode resultar de várias mutações do gene da aldolase B, localizado no cromossoma 9, que causam perda da actividade enzimática. Um défice de actividade de aldolase B provoca acumulação de frutose 1-fosfato, com consequente captura e impossibilidade de utilizar o fosfato e prejuízo de todos os processos celulares dependentes de fosforilação ou de adenosina trifosfato (ATP), nomeadamente a glicogenólise hepática. Este mecanismo explica a ocorrência de hipoglicémia aguda nestes doentes após a ingestão de frutose e a incapacidade de reverter esta hipoglicémia com a administração de glucagina. Outros mecanismos são responsáveis pela fisiopatologia desta doença, nomeadamente o efeito

tóxico directo sobre as células provocado pela acumulação de frutose 1-fosfato [27]. Os sintomas de intolerância hereditária à frutose ocorrem após a fase de amamentação, quando são introduzidos na alimentação alimentos contendo frutose e consistem em vómitos, dor abdominal e hipoglicémia sintomática. A ingestão continuada de frutose resulta em atraso de crescimento, falência hepática e renal progressivas e, eventualmente, morte [28]. O diagnóstico pode fazer-se através da avaliação da actividade da aldolase B em biópsias hepáticas de doentes suspeitos ou através de um teste de tolerância à frutose com posterior determinação dos níveis séricos de glucose, dois métodos invasivos, com riscos significativos e efeitos secundários consideráveis. Outros métodos de diagnóstico menos invasivos incluem a sequenciação do gene da aldolase B e a análise da hibridização de alelos específicos. O diagnóstico atempado e a eliminação completa de frutose da alimentação permite aliviar os sintomas e prevenir a morbilidade associada a esta patologia [29].

## **Intolerância às aminas biogénicas**

As aminas biogénicas provenientes da dieta incluem a histamina, tiramina, feniletilamina, dopamina, norepinefrina, e a serotonina [11].

A intolerância à histamina resulta de um desequilíbrio entre a acumulação de histamina e a capacidade de degradação de histamina. Aproximadamente 1% da população apresenta intolerância à histamina, da qual 80% são adultos em idade média. A histamina, um mediador de reacções anafiláticas, pode ser metabolizada por duas vias: por diaminação oxidativa pela enzima diamina oxidase (DAO), que actua extracelularmente, ou por metilação pela enzima hitamina-N-metiltransferase (HNMT), uma enzima citosólica que actua apenas no espaço intracelular [30]. A intolerância à histamina parece resultar principalmente da ingestão de alimentos que contêm elevadas quantidades de histamina por indivíduos com



baixa inativação da histamina a nível intestinal devido a patologias gastrointestinais ou por inibição desta inativação por outros componentes alimentares ou fármacos, o que permite a absorção de histamina em quantidades suficientes para provocar sintomas [31]. Contudo, foi possível identificar polimorfismos do gene da DAO associados a doenças gastrointestinais, o que sugere uma predisposição genética num subgrupo de doentes com intolerância à histamina. Elevadas concentrações de histamina são encontradas principalmente em produtos da fermentação bacteriana, tais como vinho, queijo curado e carne processada ou em alimentos contaminados por microorganismos. Além disso, muitos alimentos, tais como os citrinos, podem provocar a libertação de histamina dos mastócitos, mesmo que estes alimentos não possuam um elevado conteúdo de histamina. Os sintomas mais comuns de intolerância à histamina incluem rinorreia, congestão nasal, cefaleia, dismenorreia, hipotonia, arritmias, urticária, prurido, rubor, asma e distúrbios gastrointestinais (epigastralgia difusa, cólica abdominal, flatulência e diarreia). O diagnóstico de intolerância à histamina é estabelecido pelo aparecimento de, pelo menos, dois sintomas típicos desta intolerância e por melhoria após estabelecimento de uma alimentação sem histamina e administração de anti-histamínicos, sendo que vários testes são actualmente utilizados neste diagnóstico [30]. O diagnóstico de intolerância à histamina deve iniciar-se por uma história clínica cuidadosa com registo dos sintomas, identificação dos alimentos responsáveis e determinação do seu conteúdo em histamina. O diagnóstico definitivo baseia-se num teste de provocação com histamina, duplamente cego e controlado por placebo, com determinação das concentrações plasmáticas de histamina. Pode ser necessário recorrer à determinação da actividade intestinal de DAO e HNMT e à análise dos polimorfismos do gene da DAO e da HNMT, para identificação de uma potencial predisposição genética. Os antagonistas dos receptores da histamina H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> são fármacos que podem ser utilizados aquando da ingestão de elevadas quantidades de histamina, não sendo, porém, úteis como terapêutica a longo prazo. O único

tratamento eficaz da intolerância à histamina consiste na eliminação de alimentos que contenham histamina da alimentação. Além disso, substâncias que provoquem libertação de histamina endógena e inibição da DAO e HNMT devem também ser evitadas [31].

A intolerância à tiramina, a qual possui propriedades vasoconstritoras, ocorre apenas aquando da ingestão de tiramina durante a administração de fármacos inibidores da monoaminoxidase (MAO), nomeadamente alguns anti-depressivos, e manifesta-se por taquicardia, crises hipertensivas, enxaqueca, febre e rubor [11].

Os principais aspectos relativos às restantes intolerâncias às aminas vasoactivas encontram-se resumidos na tabela 6.

**Tabela 6:** Monoaminas vasoactivas que podem produzir efeitos farmacológicos em doentes intolerantes  
**Adaptado de:** [1]

Monoamina	Alimentos	Efeito farmacológico	Sintomas
Dopamina	Favas, legumes	Simpaticomimético Libertação de noradrenalina endógena	Hipertensão
Feniletilamina	Alimentos fermentados: vinho tinto, queijo	Simpaticomimético Libertação de noradrenalina endógena	Enxaqueca, crise hipertensiva
Serotonina	Frutas, vegetais	Vasodilatação muscular, vasoconstrição intra e extra craniana	Fibrose não-miocárdica?
Tiramina	Queijo, vinho, molho de soja, extracto de levedura, arenque	Simpaticomimético Libertação de noradrenalina	Se administração de anti-MAO: taquicardia, enxaqueca, hipertensão

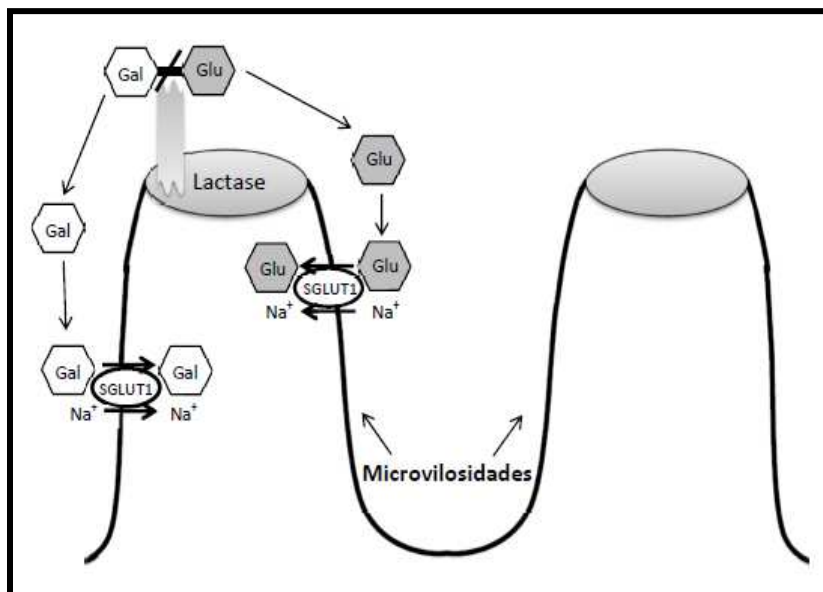
## **Intolerância aos aditivos alimentares**

Os aditivos alimentares, quando presentes nas doses permitidas, são reconhecidos como produtos seguros. Contudo, alguns indivíduos predispostos podem apresentar reacções de intolerância aquando do consumo de aditivos alimentares, principalmente sulfitos, nitritos, nitratos, glutamato monossódico e alguns corantes, que se manifestam por asma, rinite, urticária e enxaqueca. O mecanismo fisiopatológico subjacente a este tipo de intolerâncias não é ainda conhecido [11].

## Intolerância à Lactose

### Conceitos Gerais

A lactose constitui um hidrato de carbono dissacarídeo presente apenas no leite de mamíferos. A absorção de lactose requer hidrólise pela enzima lactase-florizina hidrolase, habitualmente denominada lactase, uma  $\beta$ -galactosidase responsável pela clivagem da lactose em glucose e galactose [32]. Estes dois monossacarídeos são, posteriormente, absorvidos pelos enterócitos, através do transportador de sódio dependente da glucose SGLUT1 [33], para a corrente sanguínea (figura 2), indo desempenhar as suas funções no organismo: a glucose constitui um substrato energético e a galactose incorpora glicolípidos e glicoproteínas. A lactase encontra-se na superfície apical dos enterócitos do intestino delgado, nas extremidades das microvilosidades intestinais, principalmente a nível do jejuno [32].

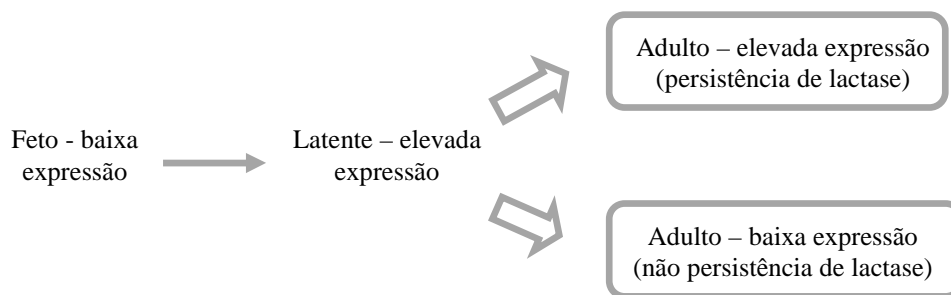


**Figura 2:** A enzima lactase hidrolisa a lactose em glucose e galactose, dois monossacarídeos que são posteriormente absorvidos para a corrente sanguínea.

**Adaptado de:** [32].

## Fisiopatologia

Por altura do nascimento, a lactase apresenta um pico de actividade [32], sendo que, em praticamente todo o mundo, a população adulta experimenta, após a fase de amamentação, uma redução da síntese de lactase de cerca de 75% a 90% [34], geneticamente programada, o que acarreta uma malabsorção de lactose (não-persistência de lactase) [35]. Contudo, nas populações originárias do Norte da Europa, a actividade da lactase geralmente mantém-se na idade adulta (persistência de lactase), possivelmente devido a uma pressão de selecção positiva que ocorreu nesta região causada pela introdução de produtos lácteos, o que constituiu um factor importante para a sobrevivência das populações (figura 3) [36].



**Figura 3:** Representação do nível de expressão de lactase em diferentes fases do desenvolvimento e em adultos com persistência e não-persistência de lactase.

**Adaptado de:** [18].

Para que não ocorram sintomas de intolerância com a ingestão de lactose, é necessária apenas 50% de actividade de lactase [32]. Assim, todos os indivíduos podem digerir alguma lactose e, apenas aqueles que apresentem um baixo nível de lactase e que ingiram uma quantidade de lactose que ultrapasse a capacidade de absorção, apresentam sintomas gastrointestinais e sistémicos [33].

A intolerância à lactose consiste numa síndrome clínica que se caracteriza por diarreia, dor abdominal, náuseas, flatulência e/ou distensão abdominal após a ingestão de lactose ou de

substâncias que contenham este dissacarídeo, devido à malabsorção de lactose, distinguindo-se da alergia às proteínas do leite da vaca, entidade clínica mediada por um mecanismo imunológico [37]. A quantidade de lactose necessária para que se produzam os sintomas varia consoante a quantidade de lactose ingerida, o grau de deficiência de lactase e o tipo de alimento sob o qual a lactose é ingerida [37].

A malabsorção de lactose diz respeito ao mecanismo fisiológico que provoca intolerância à lactose e deve-se a um desequilíbrio entre a quantidade de lactose ingerida e a capacidade de hidrólise da lactase, com consequente passagem de lactose para o cólon [37].

A hipolactasia ou deficiência de lactase define-se como uma actividade da lactase marcadamente reduzida relativamente à actividade existente em lactentes [35] e existe sob diferentes formas:

- Deficiência primária de lactase, também designada por hipolactasia do adulto, não persistência de lactase ou deficiência hereditária de lactase, a causa mais frequente de malabsorção de lactose e de intolerância à lactose [37]. Nesta condição ocorre, tal como já referido, uma diminuição da síntese de lactase após a fase de amamentação, com concentrações de lactase a nível da bordadura em escova dos enterócitos na idade adulta que atingem 10% do nível existente durante a infância. A deficiência primária de lactase ocorre independentemente da continuação ou não do consumo de lactose [38] e atinge 70% da população adulta em todo o mundo [32, 37].
- Deficiência secundária de lactase, que se refere à perda de actividade da lactase em indivíduos com persistência de lactase. Resulta de lesão da bordadura em escova do intestino delgado por patologia do tracto gastrointestinal [32], nomeadamente gastroenterite viral; giardíase, criptosporidiose e outras parasitoses; doença Celíaca; doença de Crohn; malnutrição severa e atraso de crescimento [37]. Constitui o único

tipo de hipolactasia potencialmente reversível, pelo que é fundamental diagnosticar clinicamente esta entidade [34].

- Deficiência congénita de lactase, um distúrbio extremamente raro, que apenas foi relatado num número reduzido de casos [37]. Resulta de uma actividade mínima da lactase com conseqüente produção de sintomas (diarreia e atraso de desenvolvimento) após a primeira exposição ao leite materno [32].
- Deficiência neonatal de lactase, definida como a deficiência de lactase que ocorre em prematuros com menos de 34 semanas de gestação [37].

## Bases Genéticas

A persistência de lactase exerce um efeito dominante sobre a não-persistência desta enzima e, portanto, a deficiência primária de lactase trata-se de uma condição autossómica recessiva [39].

O gene que codifica a lactase (LCT) localiza-se no cromossoma 2q21-22 [40] e tem cerca de 50kb de extensão [32]. Enattah, N.S. et al. (2002) desenvolveu um estudo em famílias finlandesas com deficiência primária de lactase, tendo descrito dois polimorfismos (SNPs), C/T<sub>13910</sub> e G/A<sub>22018</sub>, localizados 14kb e 22 kb a montante da extremidade 5' do gene da lactase, respectivamente, e que estão associados à persistência de lactase [41].

A mutação C/T<sub>13910</sub> constitui o principal factor responsável pela persistência de lactase, enquanto que a mutação G/A<sub>22018</sub> surge apenas em co-segregação com esta primeira [40]. O alelo C relaciona-se com um declínio na expressão do mRNA da lactase e os indivíduos com não-persistência de lactase têm níveis mais baixos de mRNA da lactase [42].

Os indivíduos homozigóticos CC/GG apresentam não-persistência de lactase e intolerância à lactose, o genótipo TT/AA correlaciona-se com persistência de lactase e os indivíduos heterozigóticos CT/GA manifestam níveis intermédios de lactase e são mais susceptíveis à intolerância à lactose em caso de stress ou infecção gastrointestinal. No entanto, existem várias famílias homozigóticas TT/AA que apresentam intolerância à lactose, o que sugere que os dois polimorfismos estudados não são o único factor responsável pela hipolactasia/persistência de lactase [34]. O genótipo CC parece estar mais associado à não persistência de lactase e intolerância à lactose em doentes de ascendência europeia, relativamente ao genótipo GG, um pouco menos consistente com a deficiência de lactase [43].

## Epidemiologia

Dois terços da população adulta mundial, cerca de 4000 milhões de pessoas, são incapazes de digerir a lactose de forma adequada [33].

A deficiência primária de lactase atinge aproximadamente 70% da população mundial, mas nem todos os indivíduos afectados são intolerantes à lactose, pois a tolerância é afectada por vários factores genéticos e nutricionais [32]. Porém, esta prevalência varia consoante a origem étnica das populações e está relacionada com o consumo de produtos lácteos, do qual resulta uma selecção genética dos indivíduos capazes de digerir lactose. Assim, em populações com elevado consumo de laticínios, nomeadamente os povos provenientes do Norte da Europa, apenas 2% da população apresenta hipolactasia primária [37], em contraste com 50% da população da América do Sul, Ásia e África e praticamente 100% dos povos com origem em alguns países da Ásia [32]. A prevalência de deficiência primária de lactase na população Caucasiana Europeia varia entre 3% e 75% consoante as regiões [43]. A taxa de declínio da actividade da lactase e, portanto, a idade de início dos sintomas varia também com



a etnia, não existindo ainda um mecanismo fisiopatológico que permita explicar este dado [32]. Cerca de 20% das crianças Hispânicas, Asiáticas e Africanas apresentam evidências de deficiência de lactase e de malabsorção de lactose antes dos cinco anos de idade, ao passo que as crianças de origem Caucasiana apenas desenvolvem sintomas de intolerância à lactose, geralmente, após os quatro a cinco anos de idade [37], podendo estes ocorrer mesmo após os 18 a 20 anos de idade em crianças provenientes do Norte da Europa [32]. Assim, em crianças com sinais e sintomas sugestivos de intolerância à lactose, mas com idade inferior à esperada para o aparecimento destes sintomas para o seu grupo étnico específico, a deficiência primária de lactase é pouco usual e devem, portanto, ser equacionadas outras hipóteses diagnósticas [37].

## **Manifestações Clínicas**

A relação entre a deficiência primária de lactase e as queixas abdominais referidas pelos doentes tem sido difícil de determinar, devido à variabilidade de sintomas clínicos existentes e à imprecisão dos testes de diagnóstico laboratoriais disponíveis [40].

Os sintomas típicos de intolerância à lactose incluem dor e distensão abdominais, flatulência, diarreia, borborismo e, por vezes, náuseas e vômitos [32]. Na sua forma mais grave, a intolerância à lactose pode provocar desidratação, alterações electrolíticas e atraso de desenvolvimento [44]. As bactérias presentes no cólon metabolizam a lactose que não é absorvida no intestino delgado, produzindo ácidos gordos voláteis e gases (metano, dióxido de carbono e hidrogénio), mecanismo responsável pela ocorrência de flatulência. Quando é produzida uma razoável quantidade de gás, a distensão abdominal estimula o sistema nervoso intestinal, resultando em cólica abdominal [37]. Além disso, a lactose malabsorvida é osmoticamente activa, o que, associado à acidificação do conteúdo cólico pela fermentação

bacteriana, provoca grande secreção de fluidos e electrólitos para o lúmen intestinal, uma diminuição do tempo de trânsito intestinal e, conseqüentemente, diarreia [32, 44]. Os sintomas de intolerância à lactose são inespecíficos e podem mimetizar outros distúrbios gastro-intestinais, tais como Doença Celíaca e Síndrome do Cólon Irritável [43].

A motilidade gastrointestinal pode, também, estar diminuída, o que se manifesta por obstipação, provavelmente devido à produção de metano [32].

A intolerância à lactose pode provocar ainda sintomas sistémicos, tais como cefaleias, tonturas, diminuição da concentração, diminuição da memória de curta duração, fadiga, dores musculares e articulares, vários tipos de reacções alérgicas, arritmias, úlceras orais, inflamação da garganta e aumento da frequência da micção (tabela 7) [34]. Os metabolitos resultantes da fermentação da lactose malabsorvida pelas bactérias cólicas (alcoóis, dióis, aldeídos, cetonas e ácidos) provocam alterações na expressão de genes e no crescimento de bactérias, interferindo com o equilíbrio da microflora do cólon. Além disso, afectam também neurónios, células do músculo cardíaco, liso e esquelético, mastócitos, células imunitárias e outros tipos de células, o que provoca os referidos sintomas sistémicos [33]. Contudo, a valorização dos sintomas sistémicos descritos pelos doentes deve ser efectuada com cautela, uma vez que estes podem ocorrer apenas por coincidência ou podem indiciar alergia às proteínas do leite da vaca [32].

**Tabela 7:** Sintomas de intolerância à lactose

Adaptado de: [34]

Sintomas de intolerância à lactose	Número de pessoas com sintomas (% do total)
• Sintomas gastrointestinais	
Dor abdominal	100
Distensão abdominal	100
Borborismo	100
Flatulência	100
Diarreia	70
Obstipação	30
Náuseas	78
Vômitos	78
• Sintomas sistêmicos	
Cefaleias e tonturas	86
Diminuição da concentração e da memória de curta duração	82
Fadiga	63
Dor muscular	71
Dor e/ou tumefação e rigidez articular	71
Alergia (eczema, prurido, rinite, sinusite, asma)	40
Arritmia	24
Úlceras orais	30
Aumento da frequência da micção	<20
Inflamação da garganta	<20

O aparecimento destas manifestações clínicas relaciona-se com a quantidade de lactose que não é absorvida. Contudo, a susceptibilidade para desenvolver sintomas após a ingestão de lactose em indivíduos com intolerância à lactose diagnosticada varia consoante a actividade da lactase, as taxas de esvaziamento gástrico, os metabolitos bacterianos fecais, a capacidade de absorção da mucosa cólica e o tempo de trânsito intestinal. Além disso, a intensidade dos sintomas depende da percepção individual de dor abdominal e do efeito psicológico da dor e do desconforto social [45].

## Diagnóstico Diferencial

Quando um doente apresenta sintomas gastrointestinais como os referidos acima, o diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com as seguintes entidades clínicas:

- Intolerância à lactose;
- Intolerância a outros hidratos de carbono;
- Doença Celíaca;
- Parasitoses;
- Distúrbios gastrointestinais primários (Síndrome do Cólon Irritável, infecção por *Helicobacter Pylori*, Diverticulose Cólica, tumores);
- Proliferação bacteriana a nível do intestino delgado.

Muitas vezes é possível identificar uma causa orgânica subjacente, mas noutros casos não é possível diagnosticar a patologia de base [46].

## Diagnóstico

Não existe um método de diagnóstico considerado como gold-standard no diagnóstico de intolerância à lactose [47].

O diagnóstico de intolerância à lactose baseia-se, geralmente, em dados clínicos e na resposta a um estudo empírico de eliminação de lactose da alimentação [19]. Uma história clínica cuidadosa geralmente indicia uma relação entre a ingestão de lactose e o aparecimento de sintomas [37]. Devido à elevada prevalência de hipolactasia, sempre que um doente apresente, pelo menos, um dos sintomas gastro-intestinais já referidos (dor e distensão abdominal, flatulência, diarreia, etc.), devem ser efectuados como métodos de diagnóstico de 1ª linha, testes que permitam diagnosticar intolerância à lactose [43]. Pode também recorrer-se a uma prova terapêutica com alimentação sem lactose quando se suspeita de uma intolerância à lactose, eliminando todas as fontes de lactose da alimentação. O diagnóstico é feito após duas semanas de restrição total de lactose da alimentação com resolução dos sintomas e recorrência dos mesmos após reintrodução de alimentos contendo lactose [37].

Por vezes, é necessário recorrer ao teste respiratório do hidrogénio, que é considerado o método mais fidedigno, menos invasivo e com melhor relação custo-benefício no diagnóstico de intolerância à lactose [32]. Este teste diagnóstico permite determinar a concentração de hidrogénio ( $H_2$ ) no ar expirado após a administração oral de lactose. O aumento da eliminação de  $H_2$  após a ingestão de lactose em indivíduos com intolerância à lactose ocorre devido à fermentação bacteriana da lactose malabsorvida a nível do cólon [48]. O teste respiratório do hidrogénio consiste na administração de uma quantidade de lactose padronizada (2g/kg, até um máximo de 25g) em jejum, seguido da determinação da concentração de hidrogénio no ar expirado após 2 a 3 horas, sendo que um aumento superior a 20ppm acima da linha de base é indicador de malabsorção de lactose. Podem ocorrer resultados falso-negativos ou falso-positivos, devido a alterações da flora intestinal, nomeadamente o uso recente de antibióticos; escassez de bactérias produtoras de hidrogénio; reduzida proliferação bacteriana intestinal; ingestão de alimentos ricos em fibra antes do teste ou distúrbios da motilidade intestinal [37]. Segundo um estudo levado a cabo por Hovde, O. e Farup, P.G. (2009), a determinação dos níveis de metano ( $CH_4$ ) para além dos de  $H_2$ , aumenta a capacidade diagnóstica do teste respiratório, uma vez que cerca de 30% da população adulta é produtora de metano, com conseqüente consumo de grandes quantidades de  $H_2$ . Além disso, foi possível concluir que o teste respiratório com avaliação de  $H_2+CH_4 \times 2$  constitui o melhor teste respiratório para diagnóstico de intolerância à lactose [47]. O teste respiratório do hidrogénio mostrou maior utilidade relativamente à história clínica no diagnóstico de intolerância à lactose [37, 47]. Porém, um estudo em que foram avaliadas cinco variáveis clínicas (correlação subjectiva leite/sintomas; distensão abdominal; dor abdominal; fezes moles; resposta após plano alimentar auto-prescrito com exclusão de leite) e um sistema de classificação simples, permitiu concluir que a avaliação destas variáveis é praticamente equivalente ao teste respiratório do hidrogénio no diagnóstico de malabsorção de lactose,

permitindo, em muitas situações, evitar o uso do teste respiratório com diminuição dos custos e do tempo de diagnóstico. Este teste apresenta uma especificidade praticamente absoluta mas uma sensibilidade sub-ótima (cerca de 60%). Ainda assim, constitui o procedimento mais acessível e mais frequentemente aplicado no diagnóstico de intolerância à lactose [48].

O teste de tolerância à lactose consiste na ingestão de uma dose padronizada de lactose (2g/kg ou 50g/m<sup>2</sup> de superfície corporal, até um máximo de 50g em 20% de solução aquosa) e posterior determinação da concentração plasmática de glucose. É possível diagnosticar malabsorção de lactose pelo aparecimento de sintomas e/ou por uma determinação da concentração plasmática de glucose inferior a 26mg/dl após ingestão de uma dose de lactose [37]. Embora o teste de tolerância à lactose apresente uma sensibilidade e especificidade semelhantes às do teste respiratório do hidrogénio [47], não deve ser utilizado e tem sido substituído por este segundo método diagnóstico, devido à elevada taxa de resultados falso-negativos e falso-positivos (resposta fisiológica da insulina que provoca um reduzido aumento da concentração plasmática de glucose) que apresenta [37].

Se se suspeita de uma causa secundária de intolerância à lactose podem ser realizados testes para diagnóstico de patologias de etiologia intestinal, nomeadamente exame parasitológico das fezes, testes sanguíneos para diagnóstico de imunodeficiência (determinação quantitativa de imunoglobulinas) ou de doença Celíaca [37] (determinação de anticorpo IgA anti-transglutaminase, TTG e de anticorpo IgA anti-endomísio, EMA) [49].

A biópsia intestinal, através de endoscopia digestiva alta, permite não só detectar uma alteração da mucosa intestinal responsável pela malabsorção secundária de lactose, como determinar as concentrações de várias dissacaridases e, assim, diagnosticar deficiências de lactase e outras enzimas (sacarase, maltase, isomaltase) [37]. No entanto, constitui um método de diagnóstico invasivo, dispendioso, não está disponível na maioria dos hospitais [43] e apresenta menor sensibilidade relativamente ao teste respiratório do hidrogénio [32]. Além

disso, verifica-se que as concentrações de lactase intestinal se correlacionam com o padrão histológico da mucosa intestinal mas não tanto com os sintomas [50] e que a actividade enzimática numa amostra obtida do intestino delgado não reflecte necessariamente a actividade total da lactase a nível do jejuno [48].

Recentemente, foi introduzida a análise dos dois polimorfismos, C/T<sub>13910</sub> e G/A<sub>22018</sub>, para diagnóstico de hipolactasia em doentes de ascendência europeia [43], permitindo distinguir doentes com hipolactasia primária daqueles com intolerância à lactose devido a hipolactasia secundária [32]. Este teste genético pode ser realizado de forma simples, através da análise de uma gota de sangue periférico [40] ou de material colhido por zaragatoa da mucosa oral [43]. A genotipagem dos polimorfismos do gene LCT é um método de diagnóstico pouco dispendioso, que detém elevada especificidade e cujos resultados apresentam uma correlação significativa com os obtidos pelo teste de tolerância à lactose e pelo teste respiratório do hidrogénio [51]. Além disso, os resultados não são modificáveis por factores externos, tais como jejum incompleto, antibioticoterapia ou endoscopia prévias [43]. No entanto, este teste apresenta algumas limitações que restringem a sua utilização, nomeadamente o facto da malabsorção de lactose poder ser causada por outras anomalias genéticas e distúrbios orgânicos do tracto gastro-intestinal [47]. Além disso, Di Stefano, M. et al. (2009) salienta o facto de que o declínio da actividade da lactase é um processo progressivo em caso de não-persistência de lactase (genótipos CC e CT, relativamente à posição 13910 da região promotora do gene LCT), pelo que na altura em que o teste é realizado o nível de actividade da lactase pode não ser ainda suficientemente reduzido para que ocorram sintomas. Assim, apenas o genótipo TT, ao excluir uma deficiência de lactase, permite obter um resultado com aplicações práticas imediatas [52]. Este teste não está ainda disponível para uso de rotina na prática clínica [32], mas é possível que no futuro venha a substituir o teste respiratório do hidrogénio no diagnóstico de hipolactasia primária [48].

A determinação dos níveis séricos de lactose marcada com  $^{13}\text{C}$  após ingestão oral tem também sido utilizada para diagnóstico em estudos de investigação. Contudo, este método não é adequado ao uso na prática clínica [32].

Quando se suspeita de intolerância à lactose em indivíduos com diarreia pode recorrer-se a exames das fezes, nomeadamente a determinação do pH fecal, uma vez que a malabsorção de lactose provoca produção de ácidos gordos voláteis e, conseqüentemente, diminuição do pH das fezes. É possível ainda proceder à determinação dos níveis de substâncias redutoras nas fezes (lactose, glucose, frutose ou galactose), que aumentam em caso de malabsorção de hidratos de carbono. Verifica-se que a determinação do pH fecal constitui um teste mais sensível relativamente à determinação dos níveis de substâncias redutoras nas fezes, uma vez que os doentes podem apresentar uma malabsorção de hidratos de carbono suficiente para diminuir o pH fecal mas não para aumentar a excreção de açúcares redutores nas fezes [37].

O estudo desenvolvido por Hovde, O. e Farup, P.G. (2009), em que foram comparados vários testes de diagnóstico da malabsorção de lactose (teste respiratório, teste de tolerância à lactose, registo de sintomas e teste genético) permitiu concluir que o teste respiratório com ingestão de 25g de lactose e determinação da quantidade de  $\text{H}_2$  e  $\text{CH}_4 \times 2$  no ar expirado é aquele que apresenta melhores propriedades diagnósticas [47].

## **Tratamento**

O tratamento da intolerância à lactose depende do tipo de deficiência de lactase subjacente [46]. Assim, o tratamento da deficiência congénita de lactase consiste em eliminar a lactose da alimentação, utilizando um leite comercial sem lactose. Se este tratamento não for instituído precocemente, a deficiência congénita de lactase pode ser fatal por desidratação e



perda de electrólitos. No caso da deficiência neonatal de lactase, a suplementação com lactase pode contribuir para o aumento da produção e expressão desta enzima. O tratamento da deficiência secundária de lactase não implica a eliminação de lactose da alimentação a longo prazo, mas sim tratamento da causa subjacente da deficiência de lactase [37]. Por último, o tratamento da deficiência primária de lactase é descrito de seguida.

#### ❖ ELIMINAÇÃO DE LACTOSE DA ALIMENTAÇÃO

Como não existem recomendações actuais sobre a forma como tratar a intolerância à lactose [32], o tratamento desta entidade clínica consiste, essencialmente, em eliminar da alimentação os alimentos que contenham lactose. Contudo, em caso de deficiência primária de lactase, existem graus diferentes de actividade de lactase intestinal e, conseqüentemente, são toleradas diferentes quantidades de lactose sem aparecimento de sintomas [37]. Vários estudos indicam que adultos e adolescentes com malabsorção de lactose podem ingerir, pelo menos, 12g de lactose (equivalente ao conteúdo de lactose de um copo de leite) sem aparecimento de sintomas ou manifestar apenas sintomas mínimos, podendo tolerar quantidades maiores de lactose se este dissacarídeo for ingerido com outros alimentos e distribuído em várias porções ao longo do dia [45], enquanto que a ingestão de 50g de lactose (equivalente à quantidade de lactose de 250ml de leite) induz sintomas na maioria dos indivíduos [35]. Não existem ainda estudos que indiquem a dose de lactose tolerada em crianças com diagnóstico de malabsorção de lactose [45]. Assim, indivíduos com malabsorção de lactose mas que não apresentem sintomas de intolerância devem ser incentivados a manter uma alimentação que contenha produtos lácteos [19], uma vez que a exclusão destes alimentos da dieta pode ter conseqüências nutricionais nefastas, nomeadamente por aporte reduzido de cálcio, fósforo e vitaminas [53]. De facto, verifica-se uma maior predisposição para Osteoporose em doentes com malabsorção de lactose. Pode ser necessário, portanto, recorrer a suplementos de cálcio [32, 45].

É de referir que se encontra também disponível no mercado leite sem lactose [37].

É ainda importante alertar os doentes para o facto de que, ao contrário do que ocorre na doença Celíaca ou em reacções alérgicas a alimentos, a intolerância à lactose provoca apenas sintomas transitórios sem causar lesão do tracto gastrointestinal [37], pelo que o tratamento deve ser preconizado apenas caso ocorram sintomas de intolerância [53, 54].

#### ❖ SUPLEMENTAÇÃO COM LACTASE EXÓGENA

A suplementação enzimática com lactase exógena de origem microbiana (fungos e leveduras) constitui uma alternativa para doentes com deficiência primária de lactase [53], permitindo a estes indivíduos a livre ingestão de produtos lácteos e evitando as possíveis carências nutricionais que advêm da eliminação destes da alimentação [37]. As enzimas podem ser adicionadas no estado líquido ao leite ou administradas sob a forma de cápsulas ou comprimidos juntamente com os lacticínios, permitindo a ingestão de alimentos lácteos sólidos. Contudo, estudos comparativos mostraram que as formulações sólidas de lactase, além de serem mais dispendiosas, são bastante menos eficazes, provavelmente devido à inactivação gástrica da enzima. A lactase exógena na forma líquida pode ser adicionada ao leite imediatamente antes da sua ingestão ou algumas horas antes do seu consumo (“leite pré-hidrolisado”), o que constitui uma alternativa menos prática. O leite com redução de lactose constitui também um tipo de leite pré-hidrolisado [53]. Num estudo duplamente cego controlado por placebo desenvolvido por Montalto, M. et al. (2005) com 30 indivíduos com intolerância à lactose, foram comparadas estas duas possíveis utilizações da lactase exógena, tendo sido possível concluir que, tanto a lactase adicionada durante a refeição como aquela adicionada horas antes do consumo de leite, permitem diminuir a excreção de  $H_2$  e o aparecimento de sintomas com semelhante eficácia [54]. A eficácia da suplementação com lactase depende da origem da enzima, da actividade residual de lactase existente em

indivíduos com malabsorção de lactose, da dose de enzima utilizada e sua relação com a quantidade de lactose que é necessário hidrolisar, do pH gástrico e das concentrações de sais biliares [53].

#### ❖ PRODUTOS LÁCTEOS FERMENTADOS E PROBIÓTICOS

Os probióticos podem existir de forma natural em alimentos fermentados, tais como o iogurte [25]. Alguns probióticos, nomeadamente os *Lactobacillus*, apresentam  $\beta$ -galactosidase ou lactase intracelular e, portanto, prevê-se que a ingestão de probióticos alivie os sintomas do consumo excessivo de lactose em doentes intolerantes [55]. De facto, vários estudos reconhecem que a ingestão de produtos lácteos fermentados melhora a digestão de lactose e os sintomas de intolerância em doentes com malabsorção de lactose [56]. O iogurte apresenta na sua composição principalmente duas espécies de bactérias ácido-lácticas, *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*, que permitem a hidrólise de lactose durante o processo de fermentação e após a ingestão de lactose. A fermentação de produtos lácteos permite diminuir o conteúdo de lactose em cerca de 25% a 50% [53]. Nem todos os estudos confirmam esta eficácia dos probióticos, mas é consensual que existem determinadas estirpes, concentrações e formulações eficazes [35, 55].

Para além dos efeitos da  $\beta$ -galactosidase dos microorganismos contidos nos produtos lácteos fermentados, outros factores permitem explicar a melhoria da digestão e da tolerância à lactose com a ingestão destes alimentos, nomeadamente a indução de atraso no esvaziamento gástrico, de aumento do tempo de trânsito orocecal ou ambos. Este atraso do esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal permite uma passagem de lactose para o intestino mais lenta, o que aumenta o tempo disponível para a lactase residual do intestino delgado hidrolisar a lactose. O atraso do esvaziamento gástrico é explicado pela maior viscosidade e menor pH (em relação ao leite) dos produtos fermentados. Já o aumento do

tempo de trânsito orocecal pode ser justificado pelos microorganismos (probióticos), seus produtos metabólicos ou por uma carga osmótica mais reduzida devido a uma melhoria da digestão de lactose no intestino delgado superior [56].

#### ❖ ADAPTAÇÃO CÓLICA

A lactase é uma enzima não induzível, ou seja, a actividade da lactase intestinal não aumenta com a ingestão de lactose. Todavia, vários estudos demonstram que o consumo contínuo de lactose diminui a excreção de hidrogénio no ar expirado e alivia os sintomas gastro-intestinais [53, 56]. A diminuição da excreção de hidrogénio não é necessariamente uma consequência do aumento da digestão de lactose [53], podendo ser devida a um processo de adaptação que ocorre por alterações da microflora intestinal e das funções e características cólicas (motilidade, trânsito e pH), por diminuição da produção de hidrogénio pela microflora, aumento do consumo intestinal de hidrogénio, diminuição da percepção dos sintomas pelos indivíduos ou por um efeito placebo [56]. Hertzler, S.R. e Savaiano, D.A. (1996) estudaram 20 indivíduos com intolerância à lactose aos quais foram administradas doses crescentes de lactose e dextrose (aumento de 42g para 70g no final do estudo) de forma cega durante 10 dias, tendo verificado que durante o estudo os sintomas não diferiram significativamente entre o período de consumo de lactose e o de dextrose e que a intensidade dos sintomas não aumentou ao longo do estudo apesar das doses crescentes de lactose ingeridas. Além disso, constatou-se uma melhoria da flatulência após o período de alimentação com lactose comparativamente com o consumo de dextrose, mas sem diferenças no que diz respeito à dor abdominal e à diarreia. Este estudo evidenciou um aumento da actividade fecal de  $\beta$ -galactosidase, reflectindo uma maior capacidade de hidrólise da lactose pelas bactérias cólicas e uma diminuição da produção de hidrogénio no final dos 10 dias de consumo de lactose. Foi sugerido que esta diminuição da produção de hidrogénio não estaria

relacionada com um aumento dos níveis de lactase intestinal, mas sim com alterações na microflora intestinal com proliferação de microorganismos não produtores de hidrogénio e/ou aumento do consumo intestinal de hidrogénio [57]. Perman, J.A. et al. (1981) propôs que a diminuição do pH cólico devida à fermentação da lactose malabsorvida altera o metabolismo bacteriano e inibe a produção de hidrogénio [58]. Briet, F. et al. (1997) confirmou um processo de adaptação metabólica após a ingestão de lactose por indivíduos intolerantes durante 13 dias, tendo verificado melhoria dos sintomas, aumento da actividade de  $\beta$ -galactosidase e diminuição da excreção de hidrogénio no ar expirado. Contudo, estes resultados foram também observados no grupo controlo, ao qual foi administrada sacarose, o que sugere um possível efeito placebo [59].

#### ❖ ESTRATÉGIAS DE ALTERAÇÃO DO TRÂNSITO GASTROINTESTINAL

Alguns investigadores sugeriram que o consumo de leite gordo aumenta a tolerância à lactose relativamente ao leite desnatado ou a soluções aquosas de lactose, por atrasar o tempo de esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito intestinal, o que não foi, no entanto, confirmado em estudos posteriores [53].

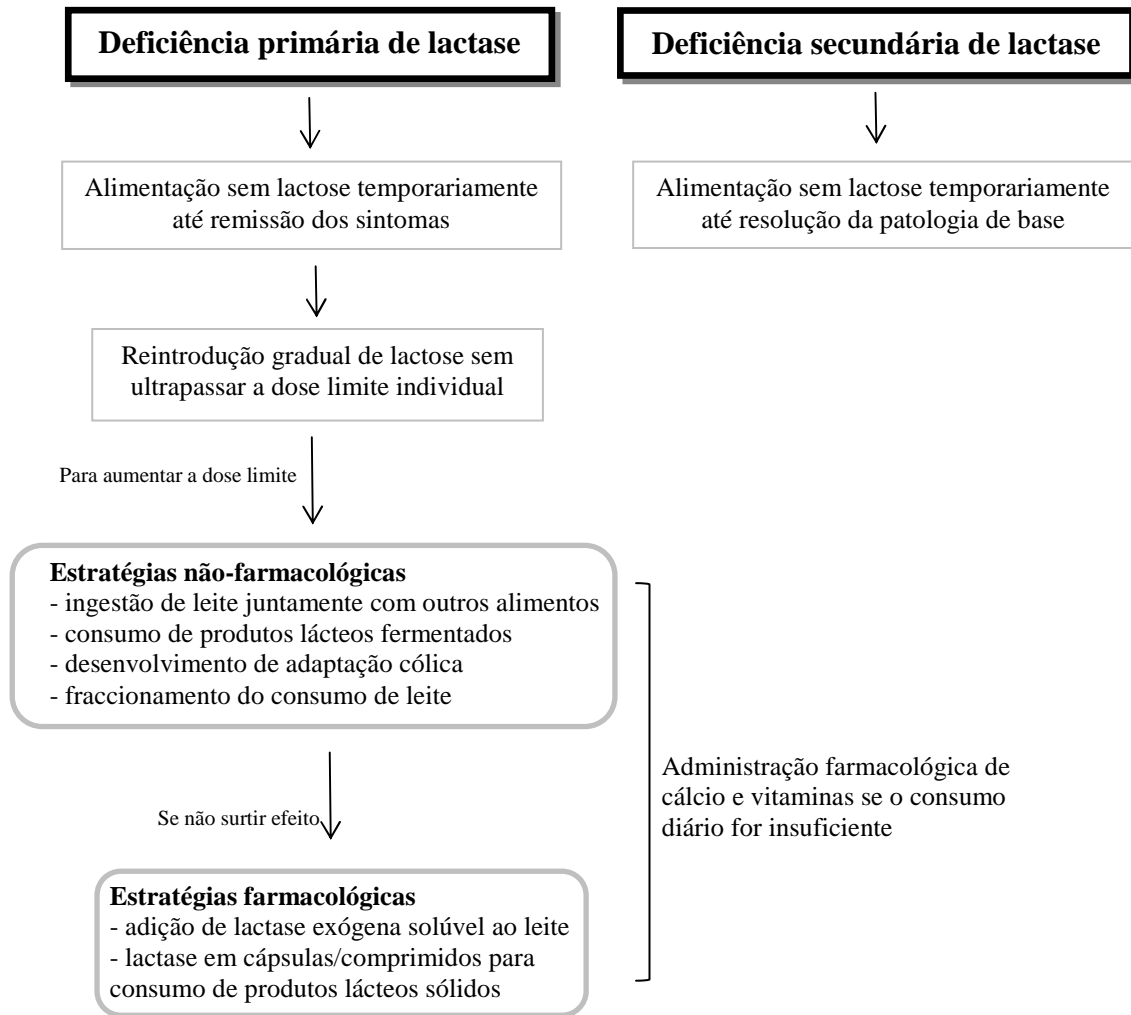
Tal como já referido, a ingestão de produtos lácteos em simultâneo com outros alimentos melhora a tolerância à lactose [45], por atrasar o esvaziamento gástrico [53].

Por último, foi também proposta uma terapêutica farmacológica com fármacos capazes de modificar o esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito intestinal (metoclopramida, loperamida, propantelina), tendo-se verificado que, de facto estes fármacos melhoram a tolerância à lactose com alívio dos sintomas e diminuição do hidrogénio excretado. Contudo, os efeitos secundários e elevado custo de alguns destes fármacos desincentivaram a sua utilização em doentes com intolerância à lactose [53].

#### ❖ ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PROPOSTAS

Shaukat, A. et al. (2010) analisou vários estudos que propunham diversas abordagens terapêuticas (suplementos de lactase, leite com redução de lactose, probióticos, adaptação cólica), tendo concluído pela inexistência de evidência suficiente relativamente à eficácia destas estratégias na redução dos sintomas de intolerância à lactose [35].

Montalto, M. et al. (2006) sugeriu uma abordagem terapêutica da intolerância à lactose consoante a origem primária ou secundária do défice de lactase (figura 4). Na deficiência secundária de lactase, apenas é necessário recorrer a uma alimentação sem lactose até resolução da patologia subjacente. Na hipolactasia primária, e devido à irreversibilidade do défice de lactase, preconiza-se uma eliminação inicial de alimentos que contenham lactose da alimentação até remissão dos sintomas, seguida de uma reintrodução gradual de produtos lácteos consoante a dose individual tolerada, de forma a permitir o aporte adequado de nutrientes fundamentais. De modo a permitir um aumento da dose de lactose tolerada, podem ser ainda consideradas algumas estratégias não-farmacológicas, nomeadamente ingestão de leite em simultâneo com outros alimentos, consumo de produtos lácteos fermentados, ingestão crónica de leite com desenvolvimento de adaptação cólica e fraccionamento do consumo de leite em pequenas refeições. Caso estas medidas não sejam eficazes, estão disponíveis várias opções terapêuticas farmacológicas, tais como a adição de lactase exógena na forma líquida ao leite durante as refeições, ingestão de preparações de leite pré-hidrolisado (leite com redução de lactose) e a utilização de  $\beta$ -galactosidase em comprimidos ou cápsulas para permitir o consumo de produtos lácteos sólidos. Pode ser necessária a administração farmacológica de cálcio ou vitaminas, independentemente da opção terapêutica utilizada, caso não seja assegurado o aporte mínimo de produtos lácteos [53].



**Figura 4:** Estratégia terapêutica proposta para doentes com intolerância à lactose e deficiência de lactase. Adaptado de: [53].

# ***Intolerâncias Alimentares e outras Patologias***

## **Intolerâncias Alimentares e Síndrome do Cólon Irritável**

A Síndrome do Cólon Irritável ou Síndrome do Intestino Irritável (SII) é uma patologia clínica muito frequente na população adulta em geral [60], afectando aproximadamente 3% a 15% da população, com base em diversos critérios diagnósticos [61] e apresentando maior prevalência no sexo feminino [25]. A SII é uma doença crónica que cursa com dor ou desconforto abdominal inexplicados, com alteração da função intestinal e, frequentemente, acompanha-se de distensão abdominal. Esta patologia afecta os doentes física, psicológica, social e economicamente, assumindo grande impacto em termos de qualidade de vida dos indivíduos afectados [24]. Em investigação clínica, a maioria dos estudos aplica as definições contempladas pelos critérios de Roma, revistos pela última vez em 2006 (Roma III), segundo os quais a SII se define como dor abdominal recorrente ou desconforto, pelo menos 3 dias por mês nos últimos 3 meses em associação a pelo menos duas das seguintes:

- alívio com a defecação;
- início associado a alteração na frequência das fezes;
- início associado a alteração da forma das fezes.

Estes critérios devem ser preenchidos nos últimos 3 meses, sendo que o início dos sintomas deve reportar-se a, pelo menos, 6 meses antes de estabelecer o diagnóstico [62].

A SII trata-se de um distúrbio funcional, uma vez que não existem alterações orgânicas documentadas em testes de diagnóstico e, portanto, o diagnóstico baseia-se apenas na ocorrência de sintomas e na exclusão de outras patologias do foro gastro-intestinal [25]. Distinguem-se vários tipos de SII: SII com predomínio de obstipação, SII com predomínio de



diarreia e um tipo misto. A SII pós-infecciosa é também reconhecida como uma entidade clínica, mas apresenta características próprias [63]. A maioria dos doentes com SII considera que os seus sintomas estão relacionados com os alimentos ingeridos e que a eliminação de determinados alimentos da dieta diminui os sintomas [60, 64]. Os alimentos mais frequentemente referidos como implicados são o leite, a frutose, a cafeína, produtos derivados do trigo e determinados tipos de carne [64]. De facto, vários alimentos têm sido implicados, em diferentes graus, na etiologia, exacerbação e tratamento da SII [65].

Verifica-se que as intolerâncias alimentares percebidas pelos doentes, definidas como sintomas relacionados com o consumo de alimentos na presença ou não de dados objectivos, são mais prevalentes em indivíduos com SII relativamente à população em geral. As intolerâncias alimentares percebidas pelos doentes podem afectar até 70% dos doentes com SII, comparativamente com 20% a 25% na população em geral [66].

Segundo Fernández-Bañares, F. et al. (1993), a malabsorção de hidratos de carbono pode estar implicada no desenvolvimento de desconforto abdominal em, pelo menos, um grupo de doentes com doença intestinal funcional [67]. Não existe evidência de que as intolerâncias alimentares associadas a um mecanismo farmacológico (intolerância à histamina, norepinefrina, tiramina, entre outras) desempenhem um papel na etiologia da SII. Por outro lado, verifica-se que as intolerâncias alimentares causadas por défice enzimático com consequente malabsorção de hidratos de carbono são potencialmente relevantes no aparecimento ou exacerbação dos sintomas de SII [25]. É pouco provável que os mecanismos imunológicos e não imunológicos já conhecidos sejam responsáveis pela associação entre intolerâncias alimentares percebidas pelos próprios doentes e SII, podendo estes justificar apenas uma pequena percentagem dos casos e outros factores têm sido implicados na relação entre estas patologias, nomeadamente factores psicossociais ligados à própria alimentação [65, 66].

## ❖ INTOLERÂNCIA À LACTOSE E SII

Embora não seja consensual, a malabsorção de lactose não parece ser uma causa de SII ou ser mais prevalente em indivíduos com SII relativamente à população em geral [60, 68, 69]. Turnbull G.K. et al. concluiu que a associação entre intolerância à lactose e SII se trata de uma possível coincidência, já que estas duas patologias são comuns na população e é provável que ocorram em simultâneo [70]. Contudo, os doentes com SII geralmente experimentam um aumento da sensibilidade visceral aos efeitos da lactose malabsorvida no lúmen intestinal relativamente à população em geral [32, 71].

Ainda assim, os sintomas de malabsorção de lactose e de SII são semelhantes e estas duas condições podem ser confundidas, pelo que é fundamental excluir malabsorção de lactose, que é facilmente tratável, antes de diagnosticar SII [64]. Vários autores aconselham que a abordagem a adoptar em caso de suspeita de malabsorção de lactose, consiste numa eliminação de produtos que contenham lactose da alimentação durante uma a duas semanas. A ausência de melhoria dos sintomas é, habitualmente, suficiente para excluir a malabsorção de lactose como causa dos sintomas [25, 60]. Além disso, SII e intolerância à lactose podem coexistir no mesmo doente.

Em 1997, a AGA (American Gastroenterological Association) propôs um protocolo de diagnóstico de SII com base na experiência clínica de especialistas em Gastrenterologia, segundo o qual se deveria efectuar um teste respiratório do hidrogénio apenas em doentes com diarreia. Contudo, estudos posteriores não defenderam esta perspectiva, uma vez que, desta forma, muitos casos de malabsorção de lactose e de sintomas induzidos pela ingestão de lactose seriam negligenciados [68]. Assim, pelo menos em populações com elevada prevalência de malabsorção de lactose, deve ser realizado um teste respiratório do hidrogénio para identificar doentes com malabsorção de lactose grave que apresentem sintomas (diarreia, dor abdominal, flatulência, etc.) durante o teste, ou seja, indivíduos intolerantes à lactose [60,

68]. No entanto, é de salvaguardar que um teste respiratório do hidrogénio positivo em doentes com SII pode traduzir uma proliferação bacteriana excessiva e não uma malabsorção de lactose. Em 2007, Bernardes-Silva, C. F. et al. publicou um estudo no qual foram avaliadas as variações genéticas C/T<sub>13910</sub> e G/A<sub>22018</sub> em doentes com SII e a sua relação com o fenótipo de intolerância à lactose, tendo sido demonstrada uma associação entre estes dois polimorfismos, um aumento da excreção de hidrogénio no ar expirado e uma exacerbação dos sintomas de SII. Neste contexto, os autores sugerem que a realização de um teste genético deve ser considerada em doentes com SII, com vista a uma forma de abordagem mais específica e com melhor relação custo-benefício [71].

Monsbakken, Vandut e Farup concluíram que “a intolerância alimentar percebida pelos doentes é um problema comum com consequências nutricionais significativas numa população com SII” [66]. Assim, a restrição de lactose da alimentação deverá ser reservada apenas a doentes com sintomas, ou seja, com intolerância à lactose e deve ser assegurado que qualquer alteração dietética permita um adequado fornecimento nutricional ao organismo. Os doentes devem ser informados que a ingestão de pequenas doses de lactose raramente é responsável por sintomas abdominais, mesmo em doentes com malabsorção de lactose [60].

A suplementação enzimática com lactase não mostrou melhorar os sintomas de SII num estudo duplamente cego controlado por placebo [25].

#### ❖ INTOLERÂNCIA A OUTROS HIDRATOS DE CARBONO E SII

As quantidades de frutose consumidas actualmente podem ser responsáveis por sintomas gastrointestinais em indivíduos saudáveis [25] e em doentes com SII [26]. Em estudos não controlados, a prevalência de malabsorção de frutose é superior em doentes com SII relativamente a indivíduos saudáveis. Contudo, outros estudos não mostraram uma maior prevalência de sintomas gastrointestinais induzidos pela ingestão de frutose ou uma

incompleta absorção intestinal de frutose em doentes com SII em relação a controlos assintomáticos. Estes resultados discrepantes podem ser devidos a variações na quantidade e concentração de frutose utilizada nos diversos estudos, a diferenças na quantidade de glucose dos alimentos que contêm a frutose, o que aumenta a capacidade de absorção de frutose e, por último, ao facto de o teste respiratório com frutose, utilizado de forma isolada, poder não reflectir a ingestão de frutose em condições normais [72].

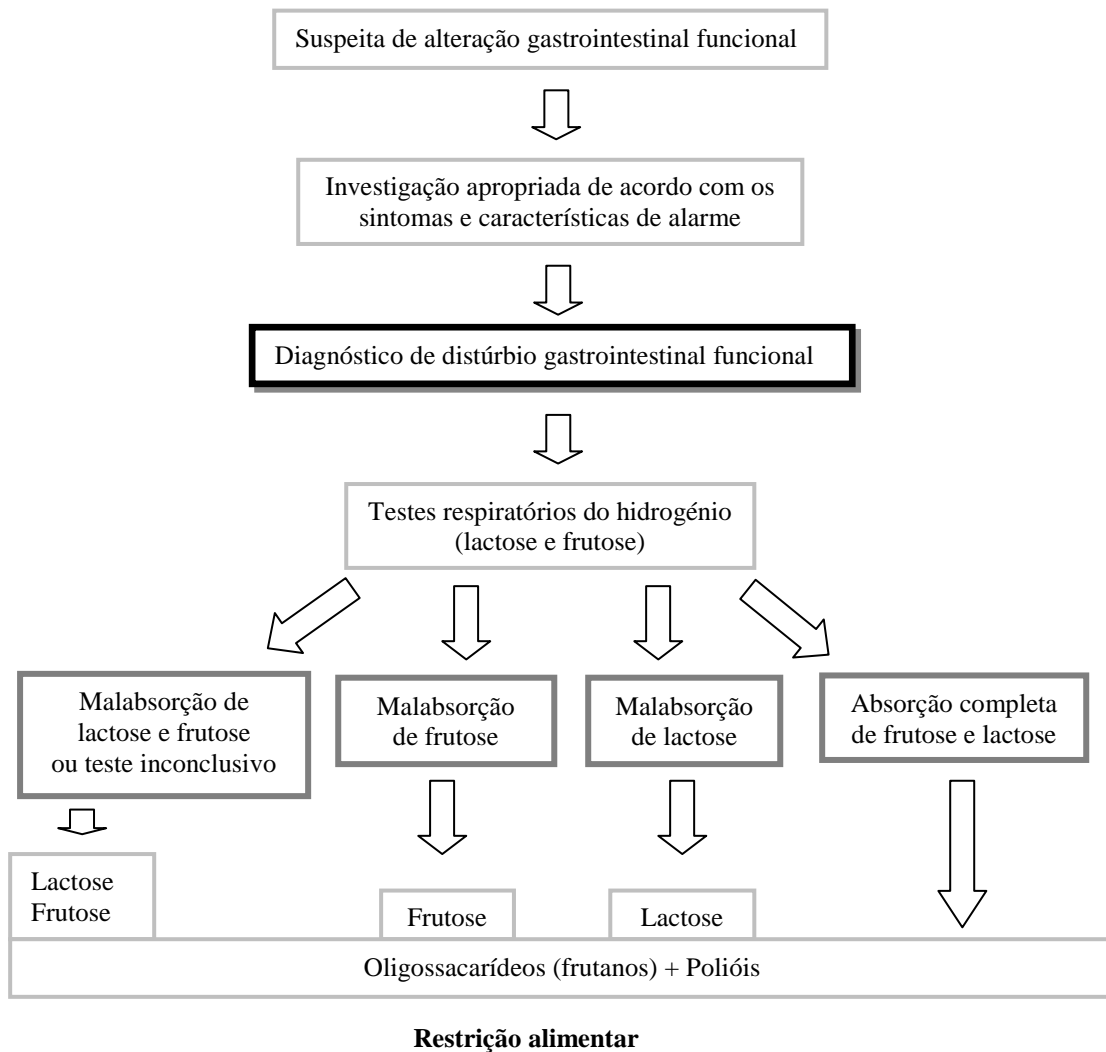
A limitação da ingestão de frutose e frutanos em doentes com SII mostrou uma elevada aderência por parte dos doentes associada a uma melhoria dos sintomas gastrointestinais [23, 73]. Contudo, nem todas as fontes de frutose e de frutanos necessitam de ser eliminadas da alimentação. Mais uma vez, as alterações dietéticas implementadas não devem interferir na qualidade nutricional, sendo que os doentes devem optar pela ingestão de alimentos alternativos e não por eliminar grupos completos de alimentos da dieta. Além disso, é possível recorrer a uma suplementação com glucose livre dos alimentos com frutose livre em excesso, de forma a atingir um equilíbrio nas quantidades de glucose e frutose. No entanto, na prática clínica raramente se recorre a restrição de frutose da alimentação em doentes com SII [23].

Os polióis incluem o sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, lactilol, maltitol, isomalte e amido hidrogenado hidrolisado e são alcóois de açúcares fracamente digeridos e absorvidos a nível do tracto gastrointestinal [25]. O sorbitol é usado como substituto do açúcar em muitos alimentos dietéticos e em formulações líquidas medicamentosas, estando também presente em muitos frutos [73], que geralmente contêm também frutose, sendo que, tal como já referido, a malabsorção de frutose-sorbitol ocorre mais frequentemente com doses mais baixas de frutose e sorbitol combinados do que com doses dos dois açúcares em separado [24]. O sorbitol tem também sido implicado na etiologia da SII. Porém, vários outros estudos desenvolvidos não

mostraram maior prevalência de malabsorção de frutose-sorbitol em doentes com SII em relação a indivíduos saudáveis [65].

Em suma, os estudos disponíveis sugerem que os hidratos de carbono de cadeia curta e polióis altamente fermentáveis mas dificilmente absorvíveis (oligo, di e monossacarídeos fermentáveis e polióis - FODMAPs) já referidos (frutose, lactose, frutanos e polióis, tais como o sorbitol), nas quantidades presentes nas dietas actuais, podem provocar sintomas gastrointestinais e sistémicos em doentes com SII e em indivíduos saudáveis [25, 74]. O mecanismo fisiopatológico subjacente a estes sintomas gastrointestinais é a distensão luminal, induzida pela produção de gás e por efeitos osmóticos provocados pela rápida fermentação bacteriana dos hidratos de carbono malabsorvidos a nível do intestino delgado e cólon proximal [74]. Assim, uma dieta com baixo teor destes FODMAPs tem mostrado ser eficaz na abordagem terapêutica de doentes com SII [26], permitindo uma resposta sintomática favorável de três em cada quatro doentes com SII [25]. A restrição de apenas um tipo de FODMAP da alimentação não tem em consideração que existem outros FODMAPs com potencial efeito semelhante no intestino [75]. De facto, Goldstein, R. et al. (2000) concluiu que a malabsorção combinada de vários açúcares é mais frequente do que a malabsorção de cada um deles isoladamente [73]. Surgiu, portanto, um novo conceito segundo o qual a restrição global de FODMAPs da alimentação apresenta um maior e mais consistente efeito, comparativamente com a restrição limitada de um só componente. Contudo, uma dieta com baixo teor de FODMAPs é muito restritiva, devendo ser aplicada apenas quando necessário, procurando evitar desequilíbrios nutricionais. Assim, Gibson P.R. e Shepherd S.J. (2010) propõem uma abordagem dos doentes com distúrbios gastrointestinais funcionais que inclui a realização de um teste respiratório, de forma a definir os indivíduos capazes de absorver completamente

uma dose de lactose e/ou frutose administrada e a orientar as alterações dietéticas necessárias a instituir (figura 5) [75].



**Figura 5:** Abordagem do doente com alteração gastrointestinal funcional. O teste respiratório do hidrogénio determina o grau de restrição dietética necessária ao definir quais os indivíduos capazes de absorver lactose e/ou frutose completamente. Outros FODMAPs (oligossacarídeos e polióis) são totalmente malabsorvidos.

**Adaptado de:** [75].

#### ❖ OUTRAS REACÇÕES ADVERSAS A ALIMENTOS E SII

É possível que outro tipo de reacções adversas a alimentos, as alergias alimentares, desempenhe igualmente um papel na fisiopatologia da SII. Não existem dados consistentes de que as alergias alimentares mediadas por IgE sejam responsáveis pelos sintomas de SII. Por

outro lado, as alergias alimentares não-mediadas por IgE parecem estar associadas aos sintomas de SII num pequeno grupo de doentes [76]. Zar, S. et al. (2005) demonstrou que os níveis séricos de uma classe diferente de imunoglobulinas (IgG) para determinados alimentos se encontram elevados em doentes com SII, o que sugere que a produção de IgG poderá estar implicada no mecanismo fisiopatológico da SII [77]. Vários estudos mostraram uma melhoria dos sintomas em doentes com SII, aos quais foi instituído um plano alimentar de eliminação com base no perfil de IgG de cada indivíduo [77, 78]. A presença de atopia em doentes com SII reforça a suspeita da existência de alergias alimentares como mecanismo subjacente aos sintomas de SII [79].

#### ❖ OUTROS ALIMENTOS E SII

Outros alimentos parecem também estar implicados no desenvolvimento de sintomas de SII, nomeadamente alimentos responsáveis pela produção de gás a nível intestinal, glúten, alimentos ricos em lípidos, café e álcool.

Os alimentos que provocam produção de elevadas quantidades de gás no cólon por fermentação bacteriana incluem o feijão, cebola, aipo, cenoura, gérmen de trigo, couve, banana, ameixa, damasco, passa de uva, entre outros [25]. Dear, K.L. et al. (2005) concluiu que a SII pode estar associada à excreção de produtos gasosos provenientes da fermentação cólica, pelo que a eliminação de alimentos que acarretam produção de elevadas quantidades destes produtos pode permitir melhorar os sintomas [80]. Grande parte dos doentes com SII parece apresentar uma alteração do trânsito e uma diminuição da tolerância ao gás intestinal, o que poderá explicar o aparecimento dos sintomas após ingestão de alimentos que provoquem produção de gás [25].

Também a hipersensibilidade ao glúten, na forma de doença Celíaca, tem sido considerada como associada à SII. A prevalência de doença Celíaca entre os doentes com SII varia entre 0% e 32%, sendo superior à prevalência na população geral [25]. Tem sido demonstrado que alguns doentes com SII beneficiam com uma alimentação sem glúten. Contudo, uma alimentação sem glúten implica alterações marcadas do regime alimentar e do estilo de vida do doente, pelo que este tipo de plano alimentar é apenas recomendado para doentes com doença Celíaca comprovada [65]. Assim, embora ainda não globalmente aceite, parece justificar-se a realização de testes serológicos para diagnóstico de doença Celíaca em doentes com SII em populações com elevada prevalência de doença Celíaca [25].

Outros alimentos com papel importante na SII são os que contêm elevada quantidade de lípidos. Este tipo de alimentos afecta a motilidade e trânsito intestinais, aumenta a hipersensibilidade cólica e pode induzir um reflexo gastrocólico exagerado [24], sendo que os doentes com SII apresentam um aumento da sensibilidade intestinal aos lípidos. Não existem, no entanto, estudos controlados que avaliem o efeito de uma alimentação com baixo teor de lípidos no tratamento de doentes com SII [25].

O café, contendo ou não cafeína, estimula a motilidade gastro-intestinal e pode provocar diarreia em indivíduos saudáveis, embora não existam dados disponíveis que indiquem se os doentes com SII apresentam ou não um aumento da sensibilidade aos efeitos do café na motilidade intestinal. Não existem, também, estudos controlados que avaliem o efeito de uma alimentação com reduzido conteúdo de café no tratamento de doentes com SII [25].

Embora não tenha sido demonstrada uma associação significativa entre o consumo de álcool e a SII, alguns doentes com SII referem aumento dos sintomas com o consumo de álcool e tendem a eliminar a sua ingestão. Contudo, mais uma vez, não existem estudos



controlados que avaliem o efeito do baixo consumo de álcool no tratamento de doentes com SII [25].

Verifica-se que, em alguns casos, os sintomas de SII são provocados ou exacerbados por aporte insuficiente de determinados alimentos, nomeadamente fibras alimentares, óleo de menta e probióticos.

Os doentes com SII têm sido amplamente instruídos a aumentar o consumo de fibras alimentares, devido aos seus potenciais efeitos benéficos no tempo de trânsito intestinal [81]. A suplementação com fibras solúveis e insolúveis constitui o tratamento dietético da SII mais extensamente estudado [25]. Contudo, existe uma evidência limitada e controversa relativamente à eficácia da utilização de fibras no tratamento dos sintomas de SII [82]. Vários estudos mostraram que, no geral, a eficácia das fibras é superior relativamente à do controlo, [81, 82]. No entanto, uma meta-análise que incluiu apenas estudos de elevada confiança denotou que este efeito benéfico nos sintomas de SII apresenta uma diferença estatística pouco significativa [81]. Uma outra meta-análise mostrou uma eficácia da terapêutica com fibras na SII apenas no que diz respeito à melhoria global dos sintomas ou à obstipação. Contudo, quando os sintomas são analisados separadamente, esta terapêutica apresenta eficácia variável, podendo mesmo provocar um aumento da dor abdominal em alguns doentes com SII [82]. Verificou-se ainda que o tipo de fibras utilizado tem efeitos diferentes nos sintomas de SII. Assim, as fibras solúveis mostraram um efeito benéfico na melhoria global dos sintomas, enquanto que as fibras insolúveis não mostraram eficácia superior ao placebo, podendo mesmo, em alguns doentes, causar agravamento dos sintomas [81, 82]. Pelas razões citadas, a utilização de fibras na SII é recomendada apenas como terapêutica adjuvante, podendo ser indicada também em caso de SII com obstipação [83]. Em caso de necessidade de suplementação com fibras, estas devem ser na forma de fibras solúveis [81].

O óleo de menta apresenta propriedades antiespasmódicas e tem também sido aplicado no tratamento da SII. Uma meta-análise para avaliar a eficácia desta terapêutica mostrou que o óleo de menta é superior ao placebo, embora exista uma grande heterogeneidade nos resultados dos estudos analisados [81].

Verificou-se que os doentes com SII apresentam alteração da microflora intestinal e, portanto, foi sugerido que a restauração da flora normal através da utilização de probióticos pudesse ser benéfica no tratamento dos sintomas de SII [84]. Foram publicadas duas meta-análises que avaliam a utilização de probióticos no tratamento da SII e que concluíram que os probióticos podem ser úteis mas que existem muitas variáveis que interferem com os resultados, tais como o tamanho da amostra, planificação do trabalho experimental, heterogeneidade da estirpe bacteriana avaliada, dose e duração do tratamento e características do doente [85, 86]. Assim, embora pareça que os probióticos sejam úteis no tratamento da SII, são necessários mais estudos, particularmente estudos com uma maior amostra, de duração superior e com maior rigor científico, para que seja possível recomendar o seu uso na prática clínica [86].

Em suma, os estudos actualmente disponíveis advogam o uso de fibras solúveis como possivelmente eficazes e a utilização de óleo de menta como provavelmente eficaz no alívio dos sintomas de SII, mas não sustentam o uso de probióticos [25].

Segundo O'Sullivan, M. e O'Morain, C. (2003), as alterações dietéticas constituem uma parte fundamental da abordagem terapêutica de doentes com SII, devendo ser consideradas em combinação com outras estratégias, nomeadamente alteração do estilo de vida, dos comportamentos e terapêutica farmacológica. Não existe, porém, nenhum plano alimentar específico recomendado para o tratamento da SII [65].

## Intolerâncias Alimentares e Doença Inflamatória Intestinal

A doença de Crohn resulta de uma interação complexa entre múltiplos factores ambientais e factores genéticos, sendo que a alimentação tem sido implicada como um factor de susceptibilidade. Contudo, existe fraca evidência de quais os factores dietéticos específicos associados à doença de Crohn [87].

Gibson P.R. e Shepherd S.J. (2005) desenvolveram a hipótese dos FODMAPs, segundo a qual o aporte excessivo de FODMAPs ao intestino delgado distal e cólon proximal, devido a uma ingestão excessiva e/ou malabsorção de FODMAPs, constitui um factor de susceptibilidade para a doença de Crohn. O aporte aumentado destas substâncias e sua subsequente fermentação provoca uma proliferação da flora bacteriana, seguida de aumento da permeabilidade intestinal, um factor predisponente para o desenvolvimento de doença de Crohn em indivíduos geneticamente susceptíveis. Contudo, não existem estudos que comprovem esta hipótese nem dados relativamente ao efeito da alteração da ingestão de FODMAPs na história natural da doença de Crohn [87], embora um relatório preliminar tenha mostrado que uma alteração dietética com base nesta teoria, em doentes com doença de Crohn, tem um efeito sintomático benéfico [26].

Um estudo desenvolvido por Barret, J.S. et al. (2009) mostrou que a prevalência de malabsorção de frutose, de malabsorção de lactose e de malabsorção de frutose e de lactose concomitantes é superior em doentes com doença de Crohn em relação a indivíduos saudáveis, o que é especialmente evidente quando a doença se restringe ao íleo, o que foi consistente com os pressupostos da hipótese dos FODMAPs. Esta malabsorção de hidratos de carbono em doentes com doença de Crohn não parece ser secundária à própria doença, tratando-se de um fenómeno primário, pelo que indivíduos que desenvolvem doença de Crohn podem também, simultaneamente, apresentar malabsorção de hidratos de carbono [88].

Contudo, é de referir que, em alguns casos de doença de Crohn, um teste respiratório positivo é, mais uma vez, apenas um sinal de proliferação bacteriana, não indicando uma verdadeira malabsorção de hidratos de carbono [89].

A associação entre malabsorção de lactose e Colite Ulcerosa tem sido alvo de alguns estudos ao longo dos últimos anos, porém sem resultados consensuais [89]. Um estudo mais recente demonstrou um aumento da prevalência de malabsorção de lactose em doentes com Colite Ulcerosa em relação a indivíduos saudáveis [88].

## **Intolerâncias Alimentares e Doença Celíaca**

A doença Celíaca é uma causa potencial de deficiência secundária de lactase, nomeadamente quando estão presentes formas graves da doença. De facto, vários estudos publicados têm sugerido uma associação entre doença Celíaca não tratada e malabsorção de lactose e que, após a instituição de uma alimentação sem glúten, ocorre regressão da malabsorção de lactose devido a um processo de regeneração da mucosa intestinal [90, 91]. Neste contexto, é recomendada uma repetição do teste respiratório do hidrogénio em doentes com doença Celíaca e malabsorção de lactose após tratamento com uma alimentação sem glúten, de forma a avaliar a persistência ou regressão da malabsorção de lactose e evitando uma eliminação desnecessária de lactose da alimentação [91].

No entanto, um estudo mais recente que incluiu uma amostra relativamente extensa de população Caucasiana não-seleccionada mostrou uma prevalência de malabsorção de lactose em doentes com doença Celíaca não tratada semelhante à da população geral e sem relação com a severidade da lesão intestinal, sugerindo que a doença Celíaca não constitui um factor de risco para o desenvolvimento de malabsorção de lactose [88].

## Intolerâncias Alimentares e Carcinoma colo-rectal

O Carcinoma colo-rectal (CCR), a segunda maior causa de morte por cancro no mundo Ocidental, está associado a factores genéticos e ambientais. A nutrição é considerada um factor epigenético modulador na patogénese desta patologia [92]. Vários estudos têm demonstrado uma diminuição da prevalência de CCR associada à ingestão de lacticínios [93, 94]. Contudo, o mecanismo subjacente a este efeito protector permanece controverso, sendo que vários componentes dos produtos lácteos têm mostrado um efeito benéfico na diminuição da prevalência do CCR, nomeadamente o cálcio [93], vitamina D [95], lactose [94] e galactose [96].

O aumento do aporte de cálcio parece diminuir a incidência de CCR, o que sugere que o cálcio pode ser utilizado como agente quimiopreventivo da carcinogénese colo-rectal [93]. Existem vários supostos mecanismos pelos quais o cálcio exerce o seu efeito benéfico. Sabe-se que os ácidos biliares e ácidos gordos presentes no cólon podem ter efeitos deletérios no epitélio, promovendo o processo de carcinogénese colo-rectal. O cálcio liga-se aos ácidos biliares e ácidos gordos, formando complexos insolúveis. Desta forma, o cálcio permite diminuir a concentração de ácidos biliares e ácidos gordos no lúmen intestinal, com consequente diminuição da citotoxicidade destes agentes. São também conhecidos efeitos de regulação da diferenciação e proliferação celulares da mucosa cólica induzidos pelo cálcio, mecanismo que poderá também ser importante na limitação do processo de carcinogénese. Mais recentemente, foram propostos outros dois mecanismos para explicar os efeitos celulares do cálcio. O canal de cálcio cardíaco tipo L encontra-se presente também no cólon, podendo desempenhar um papel na determinação do fluxo de cálcio para as células do epitélio cólico [97]. Também o receptor sensor de cálcio presente nas glândulas paratiróides (CaSR), que detecta pequenas alterações da concentração extracelular de cálcio de forma a regular

rigorosamente a homeostase do cálcio no organismo, é expresso em células diferenciadas das criptas cólicas. Este receptor perde parcial ou completamente a sua expressão durante o processo de carcinogênese cólica, existindo uma relação entre a expressão de CaSR e o grau de diferenciação do Carcinoma colo-rectal. O CaSR regula a expressão da E-caderina, uma glicoproteína que funciona como um supressor tumoral, e a ligação da  $\beta$ -catenina ao factor de células T (TCF), ligação que promove a expressão de vários oncogenes e um fenótipo de malignidade. O CaSR aumenta a expressão da E-caderina e diminui a ligação da  $\beta$ -catenina ao TCF. Assim, o CaSR parece regular a diferenciação epitelial e ter efeito anticarcinogénico, podendo ser estimulado tanto pelo cálcio como pela vitamina D, um outro agente quimiopreventivo do Carcinoma colo-rectal, pelas vias da E-caderina e da  $\beta$ -catenina/TCF [98].

O receptor da vitamina D (VDR) e a enzima  $1\alpha$ -hidrolase, responsável pela conversão de 25-hidroxivitamina D (25OHD<sub>3</sub>) em calcitriol [1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], são expressos no cólon, recto e em praticamente todos os tecidos do organismo. Quando activado pelo calcitriol, o receptor da vitamina D mostrou diminuir a proliferação de células epiteliais e induzir diferenciação e apoptose no CCR. Além disso, a vitamina D desempenha um papel importante na homeostase do cálcio. Vários estudos experimentais analisaram a relação entre a prevalência de CCR e as reservas de vitamina D no organismo, através da determinação dos níveis séricos de 25OHD<sub>3</sub>. Uma meta-análise da relação entre o aporte de vitamina D, os níveis circulantes de 25OHD<sub>3</sub> e a incidência de adenomas colo-rectais mostrou uma diminuição de 11% da incidência de adenomas colo-rectais associada a um elevado aporte de vitamina D e uma diminuição de 30% relacionada com elevados níveis séricos de 25OHD<sub>3</sub> [95].

O efeito do cálcio na diminuição da incidência de CCR é dependente dos níveis de vitamina D, sendo que alguns estudos sugerem também uma relação inversa entre a vitamina D e o risco de CCR dependente do nível de aporte de cálcio [95].

Jarvinen, R. et al. (2001) demonstrou uma relação inversa entre o consumo de lactose e a incidência de Carcinoma colo-rectal [94]. Os hidratos de carbono malabsorvidos são metabolizados pelas bactérias cólicas, com formação de produtos de fermentação, nomeadamente N-butirato. O butirato interfere na proliferação das células do cólon, desempenhando um papel importante na prevenção do CCR. Enquanto que os hidratos de carbono complexos, tais como o amido, são importantes na formação de butirato, a lactose actua principalmente através da estimulação da proliferação de bactérias ácido-lácticas, que podem apresentar propriedades antimutagénicas e anticancerígenas [99].

Também a galactose, um constituinte da lactose, tem sido implicada no efeito protector do consumo de produtos lácteos no CCR. No CCR, ocorre aumento da expressão do resíduo terminal da galactose não substituído (galactose- $\beta$ -1,3-N-acetilgalactosamina) a nível da mucosa cólica, o que permite a interacção com lectinas mitogénicas ligadoras de galactose com origem microbiológica ou na dieta. Estas lectinas estimulam a proliferação epitelial. A galactose contida em fibras provenientes da dieta (vegetais e frutos) inibe as lectinas ligadoras de galactose e previne a sua interacção com o epitélio cólico, com consequente efeito protector relativamente ao CCR [96].

Rasinpera, H. et al. (2004) demonstrou que o polimorfismo C/C<sub>13910</sub> do gene LCT, relacionado como a não-persistência de lactase, está associado a um aumento do risco de CCR na população Finlandesa, mas não nas populações Espanhola e Britânica, o que traduz uma certa relação entre o risco de desenvolver CCR e o consumo de leite, sendo a população Finlandesa aquela que apresenta consumos mais elevados. Estas diferenças populacionais podem ser explicadas à luz da hipótese de que consumo de lactose após a fase de

amamentação pode ter efeitos prejudiciais, excepto nos indivíduos que ingeriram reduzidas quantidades de leite ou que tenham herdado a mutação da persistência de lactase. Desta forma, seria esperado que a associação entre a deficiência de lactase e o risco de CCR ocorresse apenas na população Finlandesa, em que o consumo de leite é mais elevado. Os indivíduos com malabsorção de lactose (genótipo C/C<sub>13910</sub>) consomem menor quantidade de produtos lácteos relativamente à restante população, com consequente diminuição dos efeitos protectores do leite sobre o CCR [92]. Além disso, em indivíduos com o genótipo C/C<sub>13910</sub>, a quantidade intestinal de galactose diminui devido à insuficiente actividade da lactase, o que explica o facto deste genótipo estar associado a um maior risco de CCR [100].

Bácsi, K. et al. (2008), num estudo para avaliar a relação entre os polimorfismos do gene LCT e o risco de CCR na população Húngara, demonstrou uma correlação entre o polimorfismo C/T<sub>13910</sub> e a progressão do CCR, mas não entre esta progressão e o polimorfismo C/C<sub>13910</sub>. No entanto, foi possível evidenciar uma diminuição da taxa de sobrevivência em doentes com CCR e com o genótipo C/C<sub>13910</sub> [100].

Os probióticos podem facilitar a absorção de lactose em indivíduos com malabsorção de lactose e, desta forma, o tratamento com probióticos parece diminuir a prevalência de CCR [92].

## **Intolerâncias Alimentares e Osteoporose**

Quando ocorrem sintomas de intolerância à lactose, a eliminação de produtos lácteos da alimentação para controlo destes sintomas diminui também o aporte de cálcio, o que, em associação a uma diminuição da absorção intestinal de cálcio relacionada com a ingestão de lactose [101], limita a capacidade de atingir um adequado pico de massa óssea em jovens, predispondo os indivíduos para o desenvolvimento de Osteoporose grave [102]. A diminuição



do aporte de cálcio contribui também para a perda de massa óssea em indivíduos mais velhos. [45]. Existem, no entanto, estudos que mostraram que a intolerância à lactose não constitui factor de risco para perda acelerada da massa óssea [103]. Verifica-se que existe um autoconhecimento limitado relativamente ao próprio grau de malabsorção de lactose de cada indivíduo e que a correlação entre o genótipo LCT, a noção do seu próprio grau de malabsorção de lactose e o consumo de leite é escassa [51]. Savaiano et al. (2003) mostrou que, apesar de os sintomas de intolerância à lactose dificilmente ocorrerem após ingestão de quantidades moderadas de leite acompanhado de outros alimentos, os indivíduos que se auto-percebem como intolerantes à lactose tendem a eliminar por completo os produtos lácteos da sua alimentação e a restringir o seu aporte de cálcio, o que diminui o pico de massa óssea nestes indivíduos, aumenta a incidência de osteopenia e o risco de Osteoporose e fracturas ósseas [104].

## **Intolerâncias Alimentares e outras Patologias**

A ingestão de FOS mostrou induzir maior refluxo gastroesofágico e maior pirose em doentes com Doença do Refluxo Gastroesofágico relativamente ao placebo, devido a alterações hormonais potencialmente responsáveis por alterar os padrões de motilidade do tracto gastro-intestinal [87].

A malabsorção de frutose tem também sido associada à Depressão em mulheres jovens, verificando-se uma melhoria dos sintomas de Depressão após restrição de frutose livre da alimentação. Os mecanismos subjacentes a este efeito são ainda pouco conhecidos, mas considera-se que poderá estar envolvida uma diminuição dos níveis séricos de triptofano, o precursor da serotonina [26].

## Conclusão

Apesar dos conceitos de alergia alimentar e intolerância alimentar serem frequentemente confundidos, dizem respeito a dois tipos distintos de reacções adversas a alimentos. As alergias alimentares são causadas por mecanismos imunológicos, manifestam-se imediatamente após a ingestão do alimento implicado e são menos frequentes na população, atingindo principalmente as crianças. As intolerâncias alimentares, por outro lado, não são provocadas por um mecanismo imunológico, podendo ser mediadas por mecanismos farmacológicos, defeitos enzimáticos ou outros ainda não definidos. São bastante mais prevalentes, podem atingir indivíduos em qualquer faixa etária e ocorrem mais tardiamente após a ingestão do alimento responsável. Esta distinção tem implicações práticas importantes, nomeadamente em termos dos métodos de diagnóstico a utilizar e da terapêutica a instituir.

O diagnóstico de qualquer tipo de reacção adversa a alimentos baseia-se nos dados obtidos da história clínica e exame objectivo e, em caso de necessidade, da realização de um plano alimentar de eliminação. Vários exames laboratoriais podem complementar estes dados, nomeadamente o *skin prick test* e a determinação dos níveis de IgE específica no soro para diagnóstico de alergias alimentares e a medição da actividade enzimática em biópsias intestinais, determinação dos níveis séricos de glucose, identificação de mutações genéticas específicas e testes respiratórios do hidrogénio, exames complementares de diagnóstico de determinadas intolerâncias alimentares. O gold-standard do diagnóstico de reacções adversas a alimentos é o teste de provocação duplamente cego e controlado por placebo.

O diagnóstico de alergia alimentar implica uma eliminação completa da alimentação das proteínas alimentares identificadas como responsáveis, ao passo que o tratamento das intolerâncias alimentares requer apenas uma restrição de alguns alimentos consumidos em grandes quantidades, já que este tipo de reacções é dose-dependente.

Os principais tipos de intolerâncias alimentares são: intolerâncias aos hidratos de carbono, provocadas por um defeito enzimático ou de transportadores de membrana, o que acarreta uma malabsorção a nível intestinal com conseqüente ocorrência de sintomas de intolerância; intolerância às aminas biogénicas, resultante de um defeito farmacológico; e intolerância aos aditivos alimentares, cujo mecanismo subjacente não se encontra ainda elucidado.

A intolerância à lactose constitui a intolerância alimentar mais prevalente na população e pode resultar de um défice neonatal, congénito, primário ou secundário da enzima lactase, com conseqüente malabsorção intestinal de lactose e ocorrência de sintomas de intolerância (diarreia, dor e distensão abdominais, náuseas, vômitos, flatulência, borborigmo e sintomas sistémicos). A deficiência primária de lactase ocorre por diminuição da síntese de lactase após o período de amamentação e atinge cerca de 70% da população mundial, mas com variações consoante a origem étnica da população. Os povos provenientes do Norte da Europa são aqueles com menor prevalência de hipolactasia primária, possivelmente devido a uma pressão de selecção positiva motivada por um elevado consumo de lacticínios por estas populações.

Foram descritos dois polimorfismos do gene da lactase (gene LCT), C/T<sub>13910</sub> e G/A<sub>22018</sub>, relacionados com a actividade intestinal de lactase, sendo que o genótipo CC/GG relaciona-se com a não-persistência de lactase e intolerância à lactose, o genótipo TT/AA está associado à persistência de lactase e os indivíduos heterozigóticos CT/GA manifestam níveis intermédios de lactase.

O teste respiratório do hidrogénio é, actualmente, considerado o método mais fidedigno, menos invasivo e com melhor relação custo-benefício no diagnóstico de intolerância à lactose.

O tratamento da intolerância à lactose, na sua forma mais frequente, a deficiência primária de lactase, consiste essencialmente em restringir a lactose da alimentação. Verifica-se, no entanto, que geralmente o consumo de, pelo menos, 12g de lactose é tolerado pelos doentes sem ocorrência de sintomas. Assim, os doentes devem ser incentivados a não eliminar por completo a lactose da alimentação, de forma a evitar défices nutricionais. Outras estratégias podem ser utilizadas para aumentar a dose de lactose tolerada, nomeadamente ingestão de leite em simultâneo com outros alimentos e de forma fraccionada, consumo de produtos lácteos fermentados e probióticos e ingestão contínua de leite com desenvolvimento de adaptação cólica. Caso estas medidas não sejam suficientes, é possível recorrer à suplementação dos produtos lácteos com lactase exógena ou a preparações de leite já pré-hidrolisado.

O tratamento da deficiência secundária de lactase consiste na resolução da patologia de base, sem necessidade de eliminar a lactose da alimentação a longo prazo, pelo que esta forma de intolerância à lactose deve ser correctamente diagnosticada e tratada.

Embora constitua ainda tema de debate, as intolerâncias alimentares parecem estar associadas a diversas patologias sistémicas e do foro gastro-intestinal, nomeadamente Síndrome do Cólon Irritável, doença de Crohn, Colite Ulcerosa, doença Celíaca, Carcinoma colo-rectal, Osteoporose, Doença do Refluxo Gastroesofágico e Depressão. Contudo, os mecanismos responsáveis por estas associações não são ainda devidamente conhecidos e não existe um consenso estabelecido em relação às implicações práticas destes dados e às atitudes a tomar no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento destes doentes.

## **Bibliografia**

1. David, T.J., *Adverse reactions and intolerance to foods*. British medical bulletin, 2000. **56**(1): p. 34-50.
2. Johansson, S.G., et al., *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. Allergy, 2001. **56**(9): p. 813-24.
3. Johansson, S.G., et al., *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003*. The Journal of allergy and clinical immunology, 2004. **113**(5): p. 832-6.
4. Dear, K.L., *Food intolerance and allergy in gastrointestinal disorders*. Hospital medicine, 2001. **62**(12): p. 731-4.
5. Hodge, L., A. Swain, and K. Faulkner-Hogg, *Food allergy and intolerance*. Australian family physician, 2009. **38**(9): p. 705-7.
6. Schafer, T., et al., *Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy*. Allergy, 2001. **56**(12): p. 1172-9.
7. Davis, C.M., *Food allergies: clinical manifestations, diagnosis, and management*. Current problems in pediatric and adolescent health care, 2009. **39**(10): p. 236-54.
8. Zopf, Y., et al., *The differential diagnosis of food intolerance*. Deutsches Arzteblatt international, 2009. **106**(21): p. 359-69; quiz 369-70; 4 p following 370.
9. Mills, E.N., et al., *The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe*. Allergy, 2007. **62**(7): p. 717-22.
10. Pascual, C.Y., et al., *Food allergy and intolerance in children and adolescents, an update*. European journal of clinical nutrition, 2000. **54 Suppl 1**: p. S75-8.
11. Ortolani, C. and E.A. Pastorello, *Food allergies and food intolerances*. Best practice & research. Clinical gastroenterology, 2006. **20**(3): p. 467-83.

12. Patriarca, G., et al., *Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment*. Internal and emergency medicine, 2009. **4**(1): p. 11-24.
13. Furuta, G.T., et al., *Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment*. Gastroenterology, 2007. **133**(4): p. 1342-63.
14. Chafen, J.J., et al., *Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2010. **303**(18): p. 1848-56.
15. Born, P., *Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints*. World journal of gastroenterology : WJG, 2007. **13**(43): p. 5687-91.
16. Sampson, H.A., *Update on food allergy*. The Journal of allergy and clinical immunology, 2004. **113**(5): p. 805-19; quiz 820.
17. Mansueto, P., et al., *Food allergy in gastroenterologic diseases: Review of literature*. World journal of gastroenterology : WJG, 2006. **12**(48): p. 7744-52.
18. Swallow, D.M., M. Poulter, and E.J. Hollox, *Intolerance to lactose and other dietary sugars*. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 2001. **29**(4 Pt 2): p. 513-6.
19. Sibley, E., *Carbohydrate intolerance*. Current opinion in gastroenterology, 2004. **20**(2): p. 162-7.
20. Sander, P., et al., *Novel mutations in the human sucrase-isomaltase gene (SI) that cause congenital carbohydrate malabsorption*. Human mutation, 2006. **27**(1): p. 119.
21. Nichols, B.L., et al., *The maltase-glucoamylase gene: common ancestry to sucrase-isomaltase with complementary starch digestion activities*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003. **100**(3): p. 1432-7.

22. Wright, E.M., E. Turk, and M.G. Martin, *Molecular basis for glucose-galactose malabsorption*. Cell biochemistry and biophysics, 2002. **36**(2-3): p. 115-21.
23. Shepherd, S.J. and P.R. Gibson, *Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management*. Journal of the American Dietetic Association, 2006. **106**(10): p. 1631-9.
24. Bolin, T., *IBS or intolerance?* Australian family physician, 2009. **38**(12): p. 962-5.
25. Heizer, W.D., S. Southern, and S. McGovern, *The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review*. Journal of the American Dietetic Association, 2009. **109**(7): p. 1204-14.
26. Gibson, P.R., et al., *Review article: fructose malabsorption and the bigger picture*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2007. **25**(4): p. 349-63.
27. Bouteldja, N. and D.J. Timson, *The biochemical basis of hereditary fructose intolerance*. Journal of inherited metabolic disease, 2010. **33**(2): p. 105-12.
28. Yasawy, M.I., et al., *Adult hereditary fructose intolerance*. World journal of gastroenterology : WJG, 2009. **15**(19): p. 2412-3.
29. Coffee, E.M. and D.R. Tolan, *Mutations in the promoter region of the aldolase B gene that cause hereditary fructose intolerance*. Journal of inherited metabolic disease, 2010. **33**(6): p. 715-25.
30. Maintz, L. and N. Novak, *Histamine and histamine intolerance*. The American journal of clinical nutrition, 2007. **85**(5): p. 1185-96.
31. Schwelberger, H.G., *Histamine intolerance: a metabolic disease?* Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.], 2010. **59 Suppl 2**: p. S219-21.

32. Lomer, M.C., G.C. Parkes, and J.D. Sanderson, *Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2008. **27**(2): p. 93-103.
33. Campbell, A.K., et al., *Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome*. *Toxicology*, 2010. **278**(3): p. 268-76.
34. Matthews, S.B., et al., *Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem*. *Postgraduate medical journal*, 2005. **81**(953): p. 167-73.
35. Shaikat, A., et al., *Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance*. *Annals of internal medicine*, 2010. **152**(12): p. 797-803.
36. Bersaglieri, T., et al., *Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene*. *American journal of human genetics*, 2004. **74**(6): p. 1111-20.
37. Heyman, M.B., *Lactose intolerance in infants, children, and adolescents*. *Pediatrics*, 2006. **118**(3): p. 1279-86.
38. Wilt, T.J., et al., *Lactose intolerance and health*. *Evidence report/technology assessment*, 2010(192): p. 1-410.
39. Kuokkanen, M., et al., *Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia*. *Gut*, 2003. **52**(5): p. 647-52.
40. Rasinpera, H., et al., *A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children*. *Gut*, 2004. **53**(11): p. 1571-6.
41. Enattah, N.S., et al., *Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia*. *Nature genetics*, 2002. **30**(2): p. 233-7.
42. Swallow, D.M., *Genetics of lactase persistence and lactose intolerance*. *Annual review of genetics*, 2003. **37**: p. 197-219.



43. Kerber, M., et al., *Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: a matter of age?* Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 2007. **383**(1-2): p. 91-6.
44. Wilson, J., *Milk Intolerance: Lactose Intolerance and Cow's Milk Protein Allergy.* Newborn and Infant Nursing Reviews, 2005. **4**: p. 203-207.
45. Suchy, F.J., et al., *National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health.* Annals of internal medicine, 2010. **152**(12): p. 792-6.
46. Perino, A., et al., *Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists.* European annals of allergy and clinical immunology, 2009. **41**(1): p. 3-16.
47. Hovde, O. and P.G. Farup, *A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption-- which one is the best?* BMC gastroenterology, 2009. **9**: p. 82.
48. Castiglione, F., et al., *Lactose malabsorption: Clinical or breath test diagnosis?* European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 2008. **3**: p. 316-320.
49. *NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease.* NIH consensus and state-of-the-science statements, 2004. **21**(1): p. 1-23.
50. Tori, A.J., A.E. Carroll, and S.K. Gupta, *Disaccharidase activity in infants and comparison based on symptoms and histological changes.* Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2007. **45**(2): p. 194-8.
51. Gugatschka, M., et al., *Molecularly-defined lactose malabsorption, milk consumption and anthropometric differences in adult males.* QJM : monthly journal of the Association of Physicians, 2005. **98**(12): p. 857-63.
52. Di Stefano, M., et al., *Genetic test for lactase non-persistence and hydrogen breath test: is genotype better than phenotype to diagnose lactose malabsorption?* Digestive and

- liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 2009. **41**(7): p. 474-9.
53. Montalto, M., et al., *Management and treatment of lactose malabsorption*. World journal of gastroenterology : WJG, 2006. **12**(2): p. 187-91.
54. Montalto, M., et al., *Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study*. European journal of clinical nutrition, 2005. **59**(4): p. 489-93.
55. Levri, K.M., et al., *Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review*. The Journal of family practice, 2005. **54**(7): p. 613-20.
56. de Vrese, M., et al., *Probiotics--compensation for lactase insufficiency*. The American journal of clinical nutrition, 2001. **73**(2 Suppl): p. 421S-429S.
57. Hertzler, S.R. and D.A. Savaiano, *Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance*. The American journal of clinical nutrition, 1996. **64**(2): p. 232-6.
58. Perman, J.A., S. Modler, and A.C. Olson, *Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. Studies in vivo and in vitro*. The Journal of clinical investigation, 1981. **67**(3): p. 643-50.
59. Briet, F., et al., *Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect?* Gut, 1997. **41**(5): p. 632-5.
60. Vernia, P., et al., *Self-reported milk intolerance in irritable bowel syndrome: what should we believe?* Clinical nutrition, 2004. **23**(5): p. 996-1000.
61. Cremonini, F. and N.J. Talley, *Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors*. Gastroenterology clinics of North America, 2005. **34**(2): p. 189-204.

62. Drossman, D.A. and D.L. Dumitrascu, *Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders*. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD, 2006. **15**(3): p. 237-41.
63. Grundmann, O. and S.L. Yoon, *Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2010. **25**(4): p. 691-9.
64. Morcos, A., T. Dinan, and E.M. Quigley, *Irritable bowel syndrome: role of food in pathogenesis and management*. Journal of digestive diseases, 2009. **10**(4): p. 237-46.
65. O'Sullivan, M. and C. O'Morain, *Food Intolerance: Dietary Treatments in Functional Bowel Disorders*. Current treatment options in gastroenterology, 2003. **6**(4): p. 339-345.
66. Monsbakken, K.W., P.O. Vandvik, and P.G. Farup, *Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences*. European journal of clinical nutrition, 2006. **60**(5): p. 667-72.
67. Fernandez-Banares, F., et al., *Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications*. The American journal of gastroenterology, 1993. **88**(12): p. 2044-50.
68. Vernia, P., M. Di Camillo, and V. Marinaro, *Lactose malabsorption, irritable bowel syndrome and self-reported milk intolerance*. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 2001. **33**(3): p. 234-9.
69. Vesa, T.H., et al., *Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance*. The American journal of clinical nutrition, 1998. **67**(4): p. 710-5.
70. Turnbull, G.K., *Lactose intolerance and irritable bowel syndrome*. Nutrition, 2000. **16**(7-8): p. 665-6.

71. Bernardes-Silva, C.F., et al., *Lactase persistence/non-persistence variants, C/T\_13910 and G/A\_22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients*. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 2007. **386**(1-2): p. 7-11.
72. Skoog, S.M. and A.E. Bharucha, *Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review*. *The American journal of gastroenterology*, 2004. **99**(10): p. 2046-50.
73. Goldstein, R., D. Braverman, and H. Stankiewicz, *Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints*. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 2000. **2**(8): p. 583-7.
74. Ong, D.K., et al., *Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome*. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2010. **25**(8): p. 1366-73.
75. Gibson, P.R. and S.J. Shepherd, *Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach*. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2010. **25**(2): p. 252-8.
76. Zar, S., D. Kumar, and M.J. Benson, *Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2001. **15**(4): p. 439-49.
77. Zar, S., M.J. Benson, and D. Kumar, *Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome*. *The American journal of gastroenterology*, 2005. **100**(7): p. 1550-7.
78. Atkinson, W., et al., *Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial*. *Gut*, 2004. **53**(10): p. 1459-64.
79. Tobin, M.C., et al., *Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations*. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2008. **100**(1): p. 49-53.

80. Dear, K.L., M. Elia, and J.O. Hunter, *Do interventions which reduce colonic bacterial fermentation improve symptoms of irritable bowel syndrome?* Digestive diseases and sciences, 2005. **50**(4): p. 758-66.
81. Ford, A.C., et al., *Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis.* BMJ, 2008. **337**: p. a2313.
82. Bijkerk, C.J., et al., *Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2004. **19**(3): p. 245-51.
83. Lesbros-Pantoflickova, D., et al., *Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2004. **20**(11-12): p. 1253-69.
84. Quigley, E.M., *Do Patients with Functional Gastrointestinal Disorders have an Altered Gut Flora?* Therapeutic advances in gastroenterology, 2009. **2**(4): p. 23-30.
85. Spiller, R., *Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2008. **28**(4): p. 385-96.
86. McFarland, L.V. and S. Dublin, *Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome.* World journal of gastroenterology : WJG, 2008. **14**(17): p. 2650-61.
87. Gibson, P.R. and S.J. Shepherd, *Personal view: food for thought--western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2005. **21**(12): p. 1399-409.
88. Barrett, J.S., et al., *Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2009. **30**(2): p. 165-74.

89. Mishkin, S., *Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease*. The American journal of clinical nutrition, 1997. **65**(2): p. 564-7.
90. Murphy, M.S., M. Sood, and T. Johnson, *Use of the lactose H2 breath test to monitor mucosal healing in coeliac disease*. Acta paediatrica, 2002. **91**(2): p. 141-4.
91. Ojetti, V., et al., *Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2008. **43**(2): p. 174-7.
92. Rasinpera, H., et al., *The C/C-13910 genotype of adult-type hypolactasia is associated with an increased risk of colorectal cancer in the Finnish population*. Gut, 2005. **54**(5): p. 643-7.
93. Cho, E., et al., *Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies*. Journal of the National Cancer Institute, 2004. **96**(13): p. 1015-22.
94. Jarvinen, R., et al., *Prospective study on milk products, calcium and cancers of the colon and rectum*. European journal of clinical nutrition, 2001. **55**(11): p. 1000-7.
95. Wei, M.Y., et al., *Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis*. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 2008. **17**(11): p. 2958-69.
96. Evans, R.C., et al., *Diet and colorectal cancer: an investigation of the lectin/galactose hypothesis*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 1784-92.
97. Holt, P.R., *New insights into calcium, dairy and colon cancer*. World journal of gastroenterology : WJG, 2008. **14**(28): p. 4429-33.
98. Chakrabarty, S., et al., *Calcium sensing receptor in human colon carcinoma: interaction with Ca(2+) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3)*. Cancer research, 2005. **65**(2): p. 493-8.

99. Szilagyi, A., *Review article: lactose--a potential prebiotic*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2002. **16**(9): p. 1591-602.
100. Bacsi, K., et al., *Effects of the lactase 13910 C/T and calcium-sensor receptor A986S G/T gene polymorphisms on the incidence and recurrence of colorectal cancer in Hungarian population*. *BMC cancer*, 2008. **8**: p. 317.
101. Obermayer-Pietsch, B.M., et al., *Adult-type hypolactasia and calcium availability: decreased calcium intake or impaired calcium absorption?* *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2007. **18**(4): p. 445-51.
102. Di Stefano, M., et al., *Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(7): p. 1793-9.
103. Kudlacek, S., et al., *Lactose intolerance: a risk factor for reduced bone mineral density and vertebral fractures?* *Journal of gastroenterology*, 2002. **37**(12): p. 1014-9.
104. Savaiano, D., *Lactose intolerance: a self-fulfilling prophecy leading to osteoporosis?* *Nutrition reviews*, 2003. **61**(6 Pt 1): p. 221-3.