

DETEÇÃO DE INTOLERÂNCIA A AÇÚCARES (LACTOSE, FRUCTOSE) E DO CRESCIMENTO BACTERIANO EXCESSIVO MEDIANTE TESTE DE RESPIRAÇÃO

A Lactose está presente no leite de todos os mamíferos, nos produtos lácteos derivados e numa grande variedade de alimentos, sob a forma de aditivos e conservantes que são frequentemente consumidos na dieta ocidental (patês, salsichas, margarinas, salsichas, molhos, gelados, alimentos preparados, medicamentos, etc.).

A lactase é uma enzima presente no bordo das vilosidades intestinais, principalmente no jejuno, que hidrolisa a lactose em glicose e galactose. O gene LCT, que codifica para a Lactase, mapeia no braço longo do cromossoma 2 (2q 21).

Fisiopatologia:

Quando a atividade da lactase é inadequada, a lactose chega sem hidrolisar ao cólon, onde as bactérias presentes a transformam em ácidos gordos de cadeia curta (SCFA), gás metano, dióxido de carbono e hidrogénio (CH₄, CO₂ e H₂). De tal forma que a Lactose não digerida causará diarreia osmótica e os seus produtos de fermentação do cólon causarão diarreia secretora e gás.

Definições:

- **NPL (Lactase non-persistence):** na maioria dos seres humanos, há uma diminuição ou desaparecimento da Lactase intestinal após o desmame.
- **PL (Lactase persistence):** Persistência de elevada atividade de Lactase no adulto, o que permitirá a absorção de grandes quantidades de lactose.
- **LM (Lactose malabsorption):** Absorção ineficiente da Lactose devido a NPL ou secundária a patologia digestiva (gastroenterite viral, doença celíaca, doença de Crohn, etc.) ou processos multissistémicos (fibrose cística, síndrome de carcinóides, etc.).
- **LI (Lactose Intolerance):** Sintomas secundários à MAL, diarreia, meteorismo, dores abdominais. Como não são específicos, podem dever-se a doença celíaca, síndrome do cólon irritável, etc.

Genética da NPL:

A cinética de diminuição/desaparecimento da Lactase intestinal após o desmame apresenta uma grande variabilidade étnica e populacional, dependendo do costume cultural de manter o leite como alimento na dieta do sujeito adulto.

A hipolactasia do adulto afeta 3/4 da população mundial. Mais de 90% da população asiática e de 60-70% da população afro-americana tem NPL. No entanto, na população europeia, a hipolactasia está presente em apenas 30% da população. Os últimos estudos em Espanha falam de 33% em crianças e 36% em adultos.

DETEÇÃO DE INTOLERÂNCIA A AÇÚCARES (LACTOSE, FRUCTOSE) E DO CRESCIMENTO BACTERIANO EXCESSIVO MEDIANTE TESTE DE RESPIRAÇÃO

A NPL tem um caráter autossômico recessivo. O genótipo C/C-13910 origina o fenótipo NPL (Lactase de 10% em relação à presente à nascença). O genótipo T/T-13910 determina o fenótipo PL e o genótipo C/T-13910 corresponde ao fenótipo com a presença de lactase intermédia.

Manifestações clínicas:

A NPL manifesta-se frequentemente em adolescentes ou jovens adultos, embora seja importante saber que a grande maioria da NPL não apresenta quaisquer sintomas clínicos. Por outras palavras, a NPL e a LM subsequente não conduzem necessariamente a uma intolerância à lactose (LI).

Os sintomas típicos da LI são diarreia, dores abdominais, meteorismo, vermelhidão perianal, náuseas e distensão abdominal. A sua presença e intensidade dependem da concentração de lactose ingerida, mistura com outros tipos de alimentos, flora bacteriana própria (microbiota) e perceção individual da dor. Os primeiros sintomas aparecem geralmente 45 minutos após a ingestão, são, no máximo, entre 4-8 h e podem durar até 12 horas.

Diagnóstico:

Não existe um teste "gold standar" para diagnosticar a LM, uma vez que cada um revela diferentes aspetos do processo.

- **Biopsia intestinal:** pode ser o método de referência para o diagnóstico de LM primária ou secundária, mas tem a desvantagem do custo, da invasividade e dos falsos negativos devido à apresentação "remendada" da lactase no intestino.
- **Testes genéticos:** têm a vantagem do VP Negativo de 98% na determinação de CC_ 13910 na heterozigose, na população caucasiana, embora não corresponda à LI e o seu custo seja elevado.
- **Teste de respiração:** deteta o H₂ exalado que provém da fermentação da lactose pelas bactérias intestinais. Tem uma sensibilidade de 76-94% e uma especificidade de 77-96%, ambas superiores às da sobrecarga oral de lactose para o diagnóstico de LM.

O resultado será considerado patológico quando, após a ingestão de 25 gramas de Lactose, a elevação de H₂ em relação à linha de base for igual ou superior a 20 ppm em qualquer um dos 7 pontos de medição. O aparecimento de sintomas durante o teste garante a sua validade para o diagnóstico de LM e LI. Os falsos positivos são geralmente devidos à má preparação do paciente ou à presença de crescimento bacteriano excessivo, enquanto os falsos negativos podem ser devidos à presença de bactérias não produtoras de H₂ no cólon (10% dos casos). Este último caso pode ser suspeito se existirem sintomas apesar de o H₂ exalado não subir acima da linha de base, e, nestes casos, pode ser realizado um teste de respiração para detetar CH₄. A desvantagem dos testes de respiração é que não diagnosticam a etiologia, mas apenas LM e LI.

DETEÇÃO DE INTOLERÂNCIA A AÇÚCARES (LACTOSE, FRUCTOSE) E DO CRESCIMENTO BACTERIANO EXCESSIVO MEDIANTE TESTE DE RESPIRAÇÃO

Contudo, são os mais utilizados atualmente, uma vez que foi demonstrado que os pacientes com genótipo C/C-13910 têm um teste respiratório positivo em 90% dos casos e sintomas durante o teste em 75% dos casos.

Intolerância à Fructose/Sorbitol

Introdução:

A Fructose é um monossacarídeo que pode ser ingerido como monossacarídeo puro, como dissacarídeo, sacarose, composto por glicose e fructose ou como polímeros de fructose ou fructosanos. A fructose está presente na frutas e nos legumes. Nos EUA, substituiu-se a sacarose como adoçante, de modo que houve um aumento de 50% no seu consumo em comparação com o que existia nos anos 1950. Na Europa, o consumo de fructose é mantido e a sacarose (açúcar de mesa) é ainda utilizada como o principal adoçante. Portanto, no nosso ambiente, a principal fonte de fructose na dieta são frutas, legumes e hortaliças (pera, maçã, cebola, alho-porro, espargo, alface, alcachofra).

O sorbitol ou glucitol é um álcool presente nas folhas e nos frutos das Rosáceas (marmelo, pera, maçã, ameixa, pêssago), é utilizado como adoçante em produtos dietéticos, pastilhas elásticas, sumos, gomas e pastelaria industrial. Tem 60% do poder adoçante da sacarose, fornece pouco mais de metade das calorias e não aumenta os níveis de açúcar no sangue.

Fisiopatologia:

A absorção intestinal da Fructose ocorre por difusão facilitada, mas também intervêm duas proteínas transportadoras de membrana:

- **GLUT5**, presente no rebordo apical dos enterócitos, cuja função específica é transportar fructose da luz intestinal para o interior do enterócito.
- **GLUT2**, presente na extremidade laterobasal do enterócito, cuja função partilhada é transportar glicose, galactose e fructose do enterócito para a corrente sanguínea. Assim, os níveis elevados de glicose no intestino e, portanto, no enterócito, favorecem, por sua vez, a absorção da fructose e galactose no sangue.

Os fructanos, presentes em gramíneas como o trigo, aveia, etc., não são absorvidos no intestino dos mamíferos, uma vez que os enterócitos não têm hidrolases para dividir as ligações fructose-fructose. Só podem ser hidrolisados por algumas bactérias da microbiota intestinal (*Bifidobacterium* e *Lactobacillus*) que possuem Betafructofuranosidases.

A absorção do sorbitol ocorre por difusão passiva, dependendo do gradiente de concentração e depende da integridade da mucosa intestinal. Ficou comprovado que, quando a fructose e o sorbitol são ingeridos ao mesmo tempo, a absorção intestinal do primeiro é dificultada.

DETEÇÃO DE INTOLERÂNCIA A AÇÚCARES (LACTOSE, FRUCTOSE) E DO CRESCIMENTO BACTERIANO EXCESSIVO MEDIANTE TESTE DE RESPIRAÇÃO

O intestino delgado tem uma capacidade muito limitada para absorver sorbitol, apenas 25% do que é ingerido. Assim, a ingestão de 25 gramas de sorbitol irá produzir diarreia na maioria das pessoas saudáveis.

A presença de Fructanos, Sorbitol e Fructose por má absorção produzem por fermentação bacteriana no cólon ácidos gordos de cadeia curta AGCC (acetato, butirato e propionato) e gases (H₂, CO₂, CH₄).

A má absorção de Fructose e Sorbitol pode ser primária, produzida pelo défice da proteína transportadora, ou secundária para todos os processos que afetem a integridade das vilosidades intestinais. A incidência deste tipo de má absorção é desconhecida, estima-se que pode afetar até 40% da população. No entanto, os fatores genéticos ou raciais que influenciam o seu aparecimento são desconhecidos neste momento.

Manifestações clínicas:

Tal como na intolerância à lactose, apresenta-se diarreia, distensão abdominal, meteorismo, náuseas. Em alguns casos, se a flora bacteriana do cólon for produtora de metano, pode ocorrer obstipação. Os sintomas variam no seu aparecimento dependendo da mistura com outros alimentos e do ritmo intestinal. De tal forma que podem ocorrer passados 30 minutos após a ingestão, até 4 horas mais tarde.

Diagnóstico:

O teste de respiração H₂ e CH₄ é o melhor teste de diagnóstico para este tipo de intolerância ao açúcar.

Crescimento bacteriano intestinal excessivo

Introdução:

A flora intestinal (microbiota) vive em simbiose com cada indivíduo, é um "órgão endócrino" oculto com funções muito variadas tais como: produção de ácido fólico, vitamina K, biotina, ácidos gordos de cadeia curta, biotransformação de fármacos, metabolismo do ácido oxálico, etc.

Permanece relativamente constante desde o desmame ao longo de toda a vida de cada sujeito. A partir de estudos com gémeos homozigotos, sabe-se que a microbiota é determinada geneticamente. As bactérias que compõem a microbiota variam em quantidade e tipo ao longo do intestino, pelo que, no trato intestinal superior (estômago, duodeno e jejuno proximal), encontramos flora Gram-positiva (*Corinebacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Staphylococcus*), enquanto, no trato médio e distal (jejuno médio e distal, cólon), habitam coliformes e anaeróbios.

O crescimento bacteriano intestinal excessivo (SIBO) é definido como a presença no trato digestivo superior de mais de 10³⁻¹⁰5 UFC/ml.

DETEÇÃO DE INTOLERÂNCIA A AÇÚCARES (LACTOSE, FRUCTOSE) E DO CRESCIMENTO BACTERIANO EXCESSIVO MEDIANTE TESTE DE RESPIRAÇÃO

A descoberta clínica de bactérias Gram-positivas no trato superior permanece pouco claro, mas a presença de coliformes e anaeróbios é sempre devida a uma depuração deficiente ou a alterações anatómicas. Neste último caso, os pacientes sofrerão de má absorção, diarreia, perda de peso e défices nutricionais.

Causas e fatores predisponentes de SIBO:

- Falha na barreira do ácido gástrico: gastrite intestinal, inibidores da bomba de prótons (os consumidores têm um risco 3 vezes maior de sofrer SIBO), gastrectomia, bypass gástrico por obesidade, etc.
- Falha na depuração intestinal: neuropatias, distrofias musculares, amiloidose, doença do tecido conjuntivo, opiáceos, etc.
- Alteração anatómica do ID: Diverticulose duodenal ou jejunal, fístula, estriatura, ressecção da válvula ileocecal.
- Imunodeficiências
- Outras doenças: pancreatite, fibrose cística, doença celíaca, hipotireoidismo, etc.

Clínica:

Varia em cada sujeito, dependendo do trato intestinal afetado e do fator etiológico. Pode ocorrer distensão abdominal, meteorismo (má absorção de lactose), diarreia, anemia megaloblástica devido a deficiência de vitamina B12, deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D e E) e perda de peso.

Diagnóstico:

Não existe um método de referência, porque, embora a cultura de aspiração jejunal tenha sido postulada como padrão de ouro, pode ter falsos negativos devido a SIBO distal, presença irregular de SIBO e falsos positivos devido à contaminação com a flora orofaríngea.

O teste de diagnóstico mais utilizado atualmente é o teste de respiração (H₂, CH₄), baseado no aparecimento de elevação de H₂ ou CH₄ no ar exalado após ingestão de glicose ou lactulose, acima de 20 ppm acima da linha de base e passados 90 minutos após a ingestão destes substratos.

DETEÇÃO DE INTOLERÂNCIA A AÇÚCARES (LACTOSE, FRUCTOSE) E DO CRESCIMENTO BACTERIANO EXCESSIVO MEDIANTE TESTE DE RESPIRAÇÃO

Teste de respiração (H₂, CH₄)

O teste baseia-se no facto de não haver produção endógena no corpo humano, pelo que todo o H₂ exalado virá da fermentação bacteriana de açúcares não absorvidos no intestino. Do mesmo modo, o CH₄ presente na respiração só pode ter origem na produção intestinal pela flora bacteriana. Ambos os compostos são absorvidos por difusão passiva no intestino, de onde passam para a corrente sanguínea e de lá para os alvéolos onde são excretados no ar expirado.

Para o diagnóstico de intolerância à Lactose, Frutose e crescimento bacteriano excessivo, o estudo do H₂ no teste de respiração é suficiente, exceto nos casos em que o teste for negativo e persistir uma elevada suspeita por sintomatologia (aproximadamente 10%), nos quais a intolerância deverá ser excluída com o teste de respiração CH₄.

Bibliografia:

- Testes diagnósticos e gestão da intolerância à lactose, crescimento bacteriano excessivo e insuficiência pancreática exócrina. E. Marín Serrano. Departamento do Aparelho Digestivo do Hospital de la Paz, Madrid.
- Intolerância à Lactose: diagnóstico e tratamento. M. Arroyo Villariano, J. Alcedo González, Departamento do Aparelho Digestivo do Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Saragoça.
- Guia de prática clínica sobre a gestão de pacientes com dispepsia. Atualização 2012. Associação Espanhola de Gastroenterologia.

***Dra. A. Fernández, *Dr. A.M. Ballesta**

***Laboratorio Analiza. HLA Hospital Universitario Moncloa. Madrid.**

Esta documentação pertence à Analiza e é expressamente proibida a sua reprodução ou cópia sem a autorização expressa por escrito. Toda a documentação impressa não constitui uma cópia controlada de acordo com a norma ISO 9001, pelo que as últimas versões válidas são as disponíveis na intranet do grupo Analiza.