



O PAPEL DA GENÉTICA NA INTOLERÂNCIA À LACTOSE

THE ROLE OF GENETICS IN LACTOSE INTOLERANCE

*Lúisa Cassemiro da Fonseca¹
Elenice Stroparo²*

Resumo

A intolerância à lactose é uma condição caracterizada pela incapacidade de digerir a lactose devido à redução da atividade da enzima lactase, e sua manifestação está diretamente associada a fatores genéticos, ambientais e à composição da microbiota intestinal. O interesse crescente por essa temática se deve à alta prevalência da condição em diferentes populações e à recorrente confusão com outras enfermidades, como a alergia à proteína do leite, o que reforça a importância de estudos voltados à sua origem e ao aprimoramento de métodos diagnósticos. Este trabalho teve como objetivo investigar a influência da genética na intolerância à lactose, com ênfase no papel do gene LCT e das variações regulatórias no gene MCM6, associadas à persistência ou não da atividade da lactase na vida adulta. Além disso, buscou-se discutir a aplicabilidade dos testes genéticos no diagnóstico da condição, considerando também a relevância de fatores como microbiota intestinal e ambiente. A metodologia adotada consistiu em uma revisão bibliográfica narrativa, com base em artigos científicos publicados em inglês nos últimos dez anos, obtidos em bases de dados internacionais. Foram selecionados estudos que abordam os mecanismos moleculares, a expressão gênica, os testes diagnósticos e a interação entre fatores genéticos e ambientais. Conclui-se que a intolerância à lactose apresenta forte componente genético, sendo a persistência da lactase resultado de variantes específicas em regiões regulatórias do gene MCM6. No entanto, a expressão fenotípica da condição pode ser modulada por aspectos não genéticos, o que limita a utilização isolada dos testes moleculares. Assim, a combinação entre fatores genéticos, ambientais e microbiota deve ser considerada em abordagens diagnósticas e terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Palavras-chave: Polimorfismo genético. Persistência da lactase. MCM6. Hipolactasia secundária.

Abstract

Lactose intolerance is a condition characterized by the inability to digest lactose due to reduced activity of the enzyme lactase, and its manifestation is directly influenced by genetic, environmental factors and the composition of the intestinal microbiota. The growing interest in this topic is due to its high prevalence in different populations and the frequent confusion with other conditions, such as cow's milk protein allergy, which highlights the importance of studies focused on its origin and the improvement of diagnostic methods. This study aimed to investigate the genetic influence on lactose intolerance, with emphasis on the role of the LCT gene and the regulatory variants in the MCM6 gene, associated with the persistence or decline of lactase activity in adulthood. Furthermore, it sought to discuss the applicability of genetic tests in diagnosing the condition, also considering the relevance of microbiota and environmental factors. The methodology consisted of a narrative literature review based on scientific articles published in English over the last ten years, sourced from international databases. Selected studies addressed molecular mechanisms, gene expression, diagnostic testing, and the interaction between genetic and non-genetic factors. It is concluded that lactose intolerance

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: luisacassfonseca@gmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: elenice.stroparo@utp.br



has a strong genetic basis, and lactase persistence is the result of specific variants in regulatory regions of the MCM6 gene. However, the phenotypic expression of the condition may be modulated by non-genetic aspects, which limits the use of genetic testing alone. Therefore, the combination of genetic, environmental and microbiota-related factors should be considered for more effective and personalized diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: Genetic polymorphism. Lactase persistence. MCM6. Secondary hypolactasia.

1 Introdução

A questão central deste estudo busca compreender como a genética influencia a intolerância à lactose e sua prevalência em certas populações. Parte-se da hipótese de que variações no gene LCT e em regiões reguladoras como o MCM6 afetam a persistência da lactase (Kettunen *et al.*, 2016). Populações com o polimorfismo -13910 C>T (rs4988235) mantêm a expressão do gene LCT, permitindo a digestão contínua da lactose (Jiang *et al.*, 2021), enquanto sua ausência leva à hipolactasia primária, resultando em intolerância (Brito *et al.*, 2018). A variação na frequência desse polimorfismo é explicada por pressões evolutivas distintas, mais comuns em populações que consomem leite animal (Jiang *et al.*, 2021).

Este estudo é relevante devido ao impacto da intolerância à lactose e à desinformação sobre sua origem genética (Jiang *et al.*, 2021). A condição é frequentemente confundida com alergia ao leite, dificultando diagnóstico e tratamento adequados (Itan *et al.*, 2015). Dado que os polimorfismos no gene MCM6 regulam a expressão do LCT, mas ainda são pouco compreendidos, o estudo busca ampliar esse conhecimento, contribuir diagnósticos mais precisos, orientar intervenções nutricionais eficazes e combater desinformações, contribuindo para a saúde pública e o bem-estar dos afetados (Brito *et al.*, 2018).

O presente trabalho tem como objetivos investigar a influência genética na intolerância à lactose, analisando o papel do gene LCT e suas variações, identificar mutações associadas à persistência da lactase e apresentar a utilidade dos testes genéticos, comparando-os a fatores como microbiota intestinal e ambiente.

2 Metodologia

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura conduzida no período de fevereiro a dezembro de 2025, para a qual foram selecionados artigos com filtro dos últimos 10 anos, que contém as palavras-chaves: “lactose”, “intolerância a lactose”, “genética”, “diagnóstico da intolerância”, “gene LCT”, na língua portuguesa e inglesa. A coleta de dados foi realizada por meio de buscas em bases científicas como PubMed, SciELO, Google Scholar e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os critérios de exclusão foram: trabalhos com data de publicação anterior ao ano de 2015 e idioma diferente dos determinados.

3 Discussão

3.1 Fundamentos da intolerância à lactose

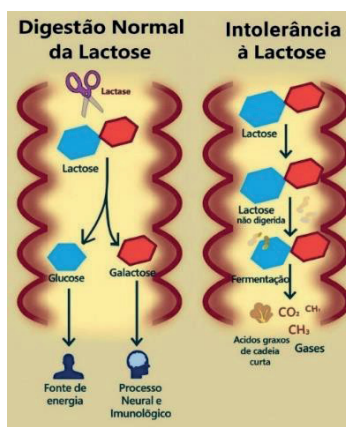
A intolerância à lactose é uma síndrome com sintomas gastrointestinais que ocorrem após o consumo de lactose, um dissacarídeo formado por uma molécula de glicose e galactose unidas por uma ligação glicosídica. Esse açúcar é presente principalmente em laticínios da dieta humana (Castellano *et al.*, 2022).

A digestão da lactose ocorre no intestino delgado por ação da enzima lactase, que a quebra em glicose e galactose nas microvilosidades das células epiteliais do intestino delgado. Esses monossacarídeos são absorvidos pelos enterócitos via SGLT1 (cotransportador de sódio-glicose 1) e, quando em maiores concentrações pelo GLUT2 (transportador de glicose 2) depois entram na corrente sanguínea para uso pelo organismo (Castellano *et al.*, 2022).

A intolerância à lactose é causada pela diminuição da atividade da enzima lactase, levando a sintomas gastrointestinais que vão de leves desconfortos abdominais a quadros mais severos, como diarreia, distensão, náuseas e até choque anafilático (Branco *et al.*, 2017). Os sintomas de intolerância à lactose geralmente não ocorrem até que haja menos de 50% da atividade da enzima lactase (Deng *et al.*, 2015). Segundo o National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos, a má absorção da lactose é uma condição amplamente disseminada, atingindo cerca de 65% da população global, com índices que podem chegar a 95% em regiões da Ásia (Li *et al.*, 2023).

Em indivíduos com não persistência da lactase (LNP), a lactose não digerida no intestino delgado é fermentada pela microbiota do cólon, produzindo ácidos graxos de cadeia curta, como acetato, propionato e butirato, além de gases, como hidrogênio, dióxido de carbono e metano. Esse processo causa os sintomas variando conforme a quantidade de lactose ingerida (Lukito *et al.*, 2015; Rangel *et al.*, 2016). A Figura 1 apresenta uma ilustração comparativa entre a digestão normal da lactose e sua digestão em indivíduos com intolerância à lactose.

Figura 1 - Ilustração comparativa da digestão da lactose na presença da enzima lactase e o destino da lactose não digerida na ausência da enzima lactase.



Fonte: Shafi; Husain, 2022, pg 3.



A tolerância ao leite varia conforme o grau de deficiência da enzima lactase, sendo a intolerância classificada como primária, secundária ou congênita (Branco *et al.*, 2017). Essa condição é muitas vezes confundida com a alergia à proteína do leite de vaca (APLV), uma resposta do sistema imunológico comum na infância, cujos sintomas incluem reações na pele, distúrbios digestivos, respiratórios e até anafilaxia, diferindo da intolerância à lactose por envolver o sistema imune (Lozinski *et al.*, 2015).

3.2 Tipos de intolerância à lactose

A intolerância congênita à lactose é uma condição genética rara, causada por mutações no gene LCT, que impedem a produção da enzima lactase desde o nascimento. Os sintomas surgem logo após a ingestão do leite materno e incluem diarreia grave, desidratação e perda de peso. Por sua gravidade, exige diagnóstico e intervenção precoces, com substituição imediata do leite por fórmulas isentas de lactose para garantir a sobrevivência do recém-nascido. (Catanzaro; Sciuto; Marotta, 2021).

A hipolactasia do tipo adulto, ou intolerância primária à lactose, é a forma mais comum da condição e decorre da redução natural da atividade do gene LCT após o desmame. O diagnóstico é feito pelo teste do hidrogênio expirado, e o tratamento envolve a redução da ingestão de lactose, uso de produtos com baixo teor ou de suplementos de lactase, mantendo-se uma dieta nutricionalmente equilibrada. (Catanzaro; Sciuto, Marotta, 2021; Domżał-Magrowska; Kowalski; Małecka-wojciesko, 2023).

A intolerância secundária à lactose é uma forma transitória da condição, causada pela redução da atividade da enzima lactase devido a danos na mucosa intestinal. Esses danos geralmente ocorrem após infecções gastrointestinais, como as virais, que afetam as vilosidades e comprometem temporariamente as células produtoras de lactase. Durante a regeneração, as novas células ainda não atingem sua plena função enzimática. Além das infecções, doenças inflamatórias como doença celíaca e de Crohn, além de tratamentos como quimioterapia e radioterapia, também podem causar essa lesão. A produção de lactase fica comprometida, dificultando a digestão da lactose. No entanto, o quadro é reversível, e com a recuperação da mucosa, a produção da enzima tende a ser restabelecida (Alkalay, 2022).

3.3 Aspectos genéticos da produção da lactase

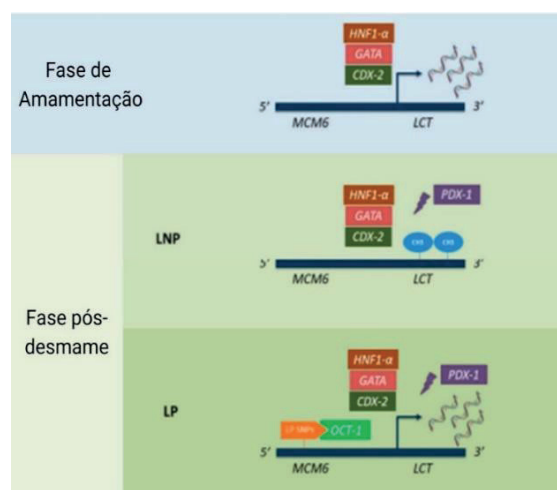
Segundo Nardone *et al.* (2021) A atividade da enzima lactase na vida adulta depende de variações genéticas específicas. Indivíduos com não persistência da lactase geralmente são homocigotos para um alelo recessivo, o que resulta na diminuição da atividade enzimática após o desmame. Já aqueles com persistência da lactase possuem ao menos um alelo dominante, que mantém a produção da enzima na idade adulta.



A intolerância à lactose é considerada uma condição de base genética, uma vez que a enzima lactase é produzida a partir da atividade do gene LCT, localizado na posição 21 do cromossomo 2. Nessa mesma região encontra-se o gene MCM6 (mini chromosome maintenance complex componente 6), que possui função regulatória sobre o LCT. As mutações no gene LCT afetam diretamente a funcionalidade da enzima lactase. Já o gene MCM6, posicionado a cerca de 39 kb antes do início do LCT, abriga sequências reguladoras que controlam a ativação do gene da lactase. Entre os fatores genéticos que mais influenciam a persistência da lactase na idade adulta (LP) estão cinco polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) encontrados no MCM6 (Ai; Wang, 2022).

A expressão do gene LCT é regulada principalmente na transcrição, por fatores como Cdx-2, HNF-1 α , GATA, OCT-1 (ativadores) e PDX-1 (inibidor) (Anguita-Ruiz *et al.*, 2020). Esses elementos se ligam a regiões regulatórias no gene MCM6, cerca de 14 kb antes do LCT, modulando sua transcrição. O RNA mensageiro é então traduzido em pré-pro-lactase, que passa por modificações no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi, formando a enzima ativa. Além disso, alterações epigenéticas, como a metilação do DNA em regiões promotoras, também influenciam essa regulação ao longo da vida. (Leseva *et al.*, 2018). A figura 2 apresenta um esquema dos mecanismos genéticos envolvidos na persistência (LP) ou não persistência (LNP) da lactase em humanos. Ela destaca os principais fatores de transcrição que regulam a expressão do gene LCT, os efeitos da metilação do DNA e as mutações em regiões regulatórias do gene MCM6 que influenciam diretamente a produção da enzima lactase.

Figura 2 - Mecanismos genéticos subjacentes à persistência da lactase (lp) e à não persistência da lactase (lnp) em humanos.



Fonte: Anguita-Ruiz *et al.*, 2020, pg 6.

Nota: Na figura 2, as formas retangulares representam todos os fatores de transcrição atualmente conhecidos por interagir com o promotor do gene da lactase (LCT). Enquanto CDX-2, HNF1- α , GATA e OCT-1 são conhecidos por promover a expressão do LCT, o PDX-1 foi descrito



como um repressor transcricional. As formas ovais (nomeadas como “CH₃”) referem-se ao surgimento de metilações dentro da região do LCT, que também foram descritas como repressoras da expressão do LCT. Por fim, os diferentes alelos associados à persistência da lactase (LP) descritos no gene MCM6, e responsáveis pela ligação ao OCT-1, estão representados em laranja. (CDX-2: caudal type homeobox 2; HNF1- α : hepatocyte nuclear factor 1 α ; OCT-1: octamer-binding protein 1; PDX-1: pancreatic and duodenal homeobox 1).

O gene MCM6 desempenha um papel essencial na regulação da expressão do gene LCT, responsável pela produção da enzima lactase. Um dos principais polimorfismos associados a esse processo é o C/T-13910, localizado no íntron 13 do MCM6, onde ocorre a substituição de citosina (C) por timina (T). Essa variação está diretamente relacionada à manutenção da atividade da lactase na fase adulta: os genótipos C/T e T/T estão associados à persistência da enzima, enquanto o genótipo C/C está ligado à sua deficiência. No entanto, estudos indicam que o genótipo por si só não determina com precisão o fenótipo, sugerindo a influência de fatores epigenéticos, como a metilação do DNA. Indivíduos com o genótipo C/C apresentam maior metilação em regiões reguladoras, resultando em menor expressão do LCT, ao passo que indivíduos T/T mostram menor metilação e maior expressão gênica. Esses achados reforçam que a persistência da lactase ao longo da vida é regulada por uma interação complexa entre variantes genéticas e modificações epigenéticas no MCM6 (Leseva *et al.*, 2018; Shafi; Husain, 2022).

3.4 Principais mutações associadas à lactose

A persistência da lactase (LP) na vida adulta está ligada a mutações em uma região do DNA chamada MCM6, que ajuda a controlar a atividade do gene LCT, responsável por produzir a enzima lactase. A mutação mais conhecida é a -13910:C>T, encontrada primeiro em pessoas da Finlândia. Essa alteração cria um novo local onde proteínas reguladoras se ligam, ajudando a ativar o gene LCT. Outras mutações, como

-13907:C>G e -14010:G>C, também estão associadas à persistência da lactase, especialmente em populações da África e do Oriente Médio. No total, já foram identificadas 23 mutações genéticas ligadas à LP, e acredita-se que elas surgiram de forma independente em diferentes partes do mundo, o que torna esse caso um exemplo clássico de evolução convergente entre genética e cultura (Anguita-Ruiz *et al.*, 2020).

Do ponto de vista genético, um estudo com adultos indianos identificou forte associação entre o polimorfismo -13910C>T do gene MCM6 e os sintomas de intolerância à lactose. Indivíduos com genótipo CC, relacionado à não persistência da lactase, apresentaram maior risco de desenvolver sintomas após consumir lactose. Essa variante mostrou-se mais sensível na identificação da intolerância do que outros SNPs, como o -22018G>A, destacando a relevância dos fatores genéticos na regulação da atividade da lactase em populações com alto consumo de leite (Baadkar; Mukherjee, Lele, 2014).



3.5 Pressão evolutiva e adaptação ao consumo de leite

A persistência da lactase (LP) é uma adaptação evolutiva recente relacionada ao hábito cultural de consumir leite após o desmame, especialmente entre populações pastoralistas da Europa e do leste da África. Nesses grupos, variantes genéticas como C-14010 e T-13910, associadas à manutenção da expressão do gene LCT na vida adulta, sofreram forte seleção positiva, evidenciada por desequilíbrios de ligação (EHH) que se estendem por mais de 1 a 2 Mb. A frequência da LP varia amplamente entre populações: atinge até 95% em europeus brancos do Norte e norte-americanos, cerca de 50% em partes da África e América do Sul, e quase zero em países asiáticos como a China. O alelo C-14010 é comum em grupos afro-asiáticos da Tanzânia e Quênia; o G-13907, no Sudão e Etiópia; e o G-13915 predomina na Península Arábica, estando presente em populações africanas com ancestralidade árabe. Já o T-13910 europeu também aparece em alguns povos da África Central, como os Fulani, por fluxo gênico. Essa diversidade genética evidencia múltiplas origens para a LP, caracterizando um caso de seleção convergente (Ranciaro *et al.*, 2014; Ponte *et al.*, 2016).

3.6 Diagnóstico da intolerância à lactose

O diagnóstico preciso da intolerância à lactose é de grande relevância para evitar tratamentos e dietas desnecessárias. O teste do hidrogênio expirado (LBT) é amplamente utilizado por ser não invasivo, econômico, de fácil execução e apresentar especificidade entre 69–100% e sensibilidade de 70–100%. Quando a lactase está deficiente, a lactose não digerida é fermentada pela microbiota, produzindo hidrogênio (H₂) e metano (CH₄), que atravessam a parede intestinal, alcançam a corrente sanguínea e são eliminados pelos pulmões. No LBT, mede-se o H₂ expirado após ingestão de 25 g de lactose, e um aumento ≥20 ppm em relação ao valor basal indica resultado positivo. Em crianças, o teste dura 3 horas com coletas a cada 30 minutos. Fatores como uso recente de antibióticos, disbiose ou produção elevada de metano podem causar resultados falso-positivos ou negativos (Costanzo; Canani, 2018; Geyter *et al.*, 2021). O preparo adequado inclui dieta sem fibras nem lactose nas 24 horas anteriores, uso de enxaguante bucal antes da coleta e ausência de antibióticos, laxantes ou exames invasivos nos dias anteriores. Em jejum, os valores basais de H₂ (H₂B) são cerca de 7 ± 5 ppm. Se o H₂ basal for >20 ppm, o teste não é indicado, devido à dificuldade na interpretação (Sendino *et al.*, 2020).

O teste de curva glicêmica após a ingestão de lactose é utilizado para avaliar a capacidade do organismo de digerir esse açúcar. Nesse exame, o paciente recebe uma quantidade padronizada de lactose, e a glicemia é medida antes e após a ingestão, por meio de coletas sanguíneas realizadas de quatro a cinco vezes ao longo de um período de aproximadamente duas horas. A análise do teste se baseia na diferença entre a glicemia em jejum e o valor máximo alcançado na curva. Quando essa diferença é inferior a 20 mg/dL, a curva é considerada plana,



indicando má absorção de lactose. Em crianças, um aumento glicêmico acima de 25 mg/dL após a ingestão é um sinal de que a enzima lactase está ativa, no entanto, a sensibilidade desse teste é limitada e apresenta maior índice de erro (Costanzo; Canani, 2018; Zychar; Oliveira, 2017).

A biópsia do jejuno, considerada o “padrão ouro” para o diagnóstico da intolerância à lactose, permite medir *in vitro* a atividade da enzima lactase e ajuda a descartar outras doenças gastrointestinais. Apesar de raramente gerar falsos positivos, pode apresentar falsos negativos devido à distribuição desigual da lactase no intestino. No entanto, por ser um exame invasivo, caro e que exige equipamentos especializados, seu uso é restrito quase exclusivamente à pesquisa clínica (Porzi *et al.*, 2021).

A biópsia intestinal, com sensibilidade de 95% e especificidade de 100%, permite mensurar bioquimicamente a atividade da lactase, mas seu caráter invasivo limita o uso, especialmente em crianças. O exame é feito por endoscopia, com aplicação de reagente que evidencia a enzima pela coloração. Alternativamente, pode-se analisar material fecal, buscando substâncias redutoras ou pH ≤ 5 após ingestão de lactose, o que indica má absorção — método mais sensível em crianças, embora suscetível a falsos positivos em prematuros e falsos negativos em adultos. O teste com lactose marcada com ^{13}C , altamente sensível e específico, envolve ingestão de 25 g da substância e análise da glicose- ^{13}C por espectrometria de massa após uma hora, sendo restrito a pesquisas devido ao alto custo (Zychar; Oliveira, 2017).

A identificação de alelos associados à persistência da lactase possibilitou o desenvolvimento de métodos genéticos para diagnosticar a não persistência enzimática, utilizando técnicas como PCR com análise de polimorfismos de fragmentos de restrição, PCR em tempo real e pirosequenciamento (84–86, 87–90). Em comparação com o teste de hidrogênio no ar expirado, os testes genéticos apresentam diversas vantagens: são mais simples, não invasivos, bem tolerados pelo paciente, não induzem sintomas clínicos e exigem menor complexidade operacional, além de fornecerem um resultado definitivo e objetivo (Sequeira *et al.*, 2014).

Contudo, a presença de outros polimorfismos genéticos pode comprometer a precisão diagnóstica dessa tipagem genética, ao interferirem nos perfis de fusão obtidos por PCR em tempo real. Para contornar essas limitações, foi desenvolvido um ensaio de hibridização reversa em fita, baseado em amplificação multiplex de DNA e tiras de membrana específicas, que permite detectar múltiplos polimorfismos do gene LCT, oferecendo uma alternativa mais confiável para o diagnóstico da hipolactasia genética (Sequeira *et al.*, 2014).

Apesar de promissores, os testes genéticos ainda têm uso limitado no diagnóstico clínico da intolerância à lactose, pois não identificam todos os SNPs relevantes em populações geneticamente diversas. Além disso, apresentam sensibilidade e especificidade abaixo do ideal, e os resultados nem sempre correspondem aos sintomas clínicos dos pacientes (Porzi *et al.*, 2021).



3.7 Papel da microbiota intestinal na digestão da lactose

A microbiota intestinal tem papel essencial na digestão da lactose em indivíduos com deficiência de lactase. Quando não digerida no intestino delgado, a lactose chega ao cólon, onde é fermentada por bactérias, processo que pode causar sintomas, mas também contribui para o equilíbrio da microbiota. Dentre a diversidade de bactérias presentes no cólon, espécies como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Escherichia coli* contribuem positivamente para a eficiência na metabolização da lactose (Leis *et al.*, 2020; Nardone *et al.*, 2021).

A revisão sistemática de Leis *et al.* (2020) mostra que probióticos com cepas como *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *Bifidobacterium longum* e *Streptococcus thermophilus* reduzem significativamente os sintomas da intolerância à lactose. Esses microrganismos atuam como fontes auxiliares de lactase, favorecem a fermentação colônica e equilibram a microbiota. Além disso, a lactose não digerida pode exercer efeito prebiótico, estimulando o crescimento de bactérias benéficas e a expressão de genes de imunidade inata.

3.8 Tratamento

O tratamento da intolerância à lactose deve focar no alívio dos sintomas gastrointestinais e na manutenção de uma nutrição adequada. A dieta com baixo teor de lactose, associada a estratégias como uso de lactase exógena, substituição por alternativas nutricionais e suplementação de cálcio e vitamina D, é recomendada. Produtos lácteos sem lactose e enzimas como as derivadas de *Kluyveromyces lactis* e *Aspergillus oryzae* têm mostrado eficácia. A exclusão total de laticínios pode comprometer a absorção de cálcio, elevando o risco de osteoporose (Shafi; Husain, 2022).

Embora a ingestão de lactose não aumente a produção de lactase no caso de intolerantes, a adaptação da microbiota intestinal pode melhorar a tolerância. Indivíduos com não persistência da lactase geralmente toleram até 12 g de lactose por vez, especialmente se combinada com alimentos. Para atender às necessidades nutricionais, a indústria desenvolveu leites e derivados sem lactose, com adição de β -galactosidase, além de bebidas vegetais como alternativas ao leite tradicional (Deng *et al.*, 2015; Facioni *et al.*, 2020).

Conclusão

A intolerância à lactose tem origem multifatorial, com forte influência genética, especialmente na regulação da lactase na vida adulta. Este estudo confirmou que variantes no gene MCM6, como o polimorfismo -13910C>T, estão associadas à persistência da enzima, variando entre populações e refletindo um processo evolutivo. A análise dessas mutações contribui para o diagnóstico e compreensão da condição. No entanto, os testes genéticos ainda enfrentam limitações e devem



ser usados junto a métodos clínicos. Além disso, fatores como a microbiota intestinal e o ambiente também impactam a manifestação dos sintomas, reforçando a importância de uma abordagem integrada e personalizada no manejo da intolerância à lactose, tal disfunção, até então não tem cura, portanto, não pode ser resolvido na maioria dos casos. Dependendo do grau de intolerância à lactose, o paciente poderá utilizar suplementos com lactase, por meio de orientação médica.

Referências

- AI, Xiaomi; WANG, Aiyi. Pathogenesis of lactose intolerance: expression and mutation of LCT gene. *In: 2nd international Conference on Medical Imaging, Sanitation and Biological Pharmacy – MISBP 2022*, [s.l.]. Proceedings [...]. [S.l.]: CSP Press, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.23977/misbp.2022.011>. Acesso em: 9 maio 2025.
- ALKALAY, Michele J. Nutrition in patients with lactose malabsorption, celiac disease, and related disorders. *Nutrients*, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 1–16, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14010002>. Acesso em: 15 maio 2025.
- ANGUITA-RUIZ, Augusto *et al.* Genetics of lactose intolerance: an updated review and online interactive world maps of phenotype and genotype frequencies. *Nutrients*, v. 12, n. 9, p. 2689, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12092689>. Acesso em: 14 maio 2025.
- BAADKAR, Shruti V.; MUKHERJEE, Manjari S.; LELE, Smita S. Study on influence of age, gender and genetic variants on lactose intolerance and its impact on milk intake in adult Asian Indians. *Annals of Human Biology*, [S.l.], v. 41, n. 2, p. 1–6, 2014. DOI: 10.3109/03014460.2014.902992. Acesso em: 16 maio 2025.
- BRANCO, Maiara de Souza Castelo *et al.* Classificação da intolerância à lactose: uma visão geral sobre causas e tratamentos. *Revista de Ciências Médicas*, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 117–125, 2018. DOI: 10.24220/2318-0897v26n3a3812. Disponível em: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/3812>. Acesso em: 4 abr. 2025.
- BRITO, José Victor Soares *et al.* Intolerância à lactose: aspectos genéticos, clínicos e laboratoriais. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 50, n. 1, p. 42–48, 2018. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/intolerancia-a-lactose-aspectosgeneticos-clinicos-e-laboratoriais/>. Acesso em: 20 abr. 2025.
- CASTELLANO, Beatriz França *et al.* Intolerância à lactose: diagnóstico clínico, laboratorial e genético. *Bioscience Journal*, [S.l.], v. 38, n. 1, p. 148–159, 2022. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/63833>. Acesso em: 4 abr. 2025.
- CATANZARO, Roberto; SCIUTO, Morena; MAROTTA, Francesco. Lactose intolerance—old and new knowledge on pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, v. 3, p. 499–509, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00792-9>. Acesso em: 8 maio 2025.
- COSTANZO, Margherita Di; CANANI, Roberto Berni. Lactose intolerance: common misunderstandings. *Annals of Nutrition and Metabolism, Basel*, v. 73, suppl. 4, p. 30–37, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493669>. Acesso em: 15 abr. 2025.
- DENG, Yanyong *et al.* Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Management. *Nutrients Basel*, v. 7, n. 9, p. 8020–8035, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7095380>. Acesso em 2 jun. 2025.
- DOMŻAŁ-MAGROWSKA, Danuta; KOWALSKI, Marek K.; MAŁECKA-WOJCIESKO, Ewa. The incidence of adult type hypolactasia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Review, Warsaw*, v. 18, n. 1, p. 111–117, 2023. Disponível em: <https://www.termedia.pl/The-incidence-of-adult-type-hypolactasia-in-patients-r-nwith-irritable-bowel-syndrome,41,50388,1,1.html>. Acesso em: 15 abr 2025.
- FACIONI, Maria Sole *et al.* Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. *Journal of Translational Medicine*, [S.l.], v. 18, n. 260, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02429-2>. Acesso em: 2 jun. 2025.



GEYTER, Charlotte de *et al.* Hydrogen and Methane Breath Test in the Diagnosis of Lactose Intolerance. *Nutrients*, Basel, v. 13, n. 9, p. 3261, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093261>. Acesso em: 04 jun.2025.

ITAN, Yuval *et al.* A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evolutionary Biology*, v. 15, p. 36, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12862-015-0322-2>. Acesso em: 20 abr. 2025.

JIANG, Ying *et al.* Genetic architecture and evolution of the human lactase persistence trait. *Nature Communications*, v. 12, p. 3761, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24048-0>. Acesso em: 20 abr. 2025.

KETTUNEN, Johannes *et al.* Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA. *Nature Communications*, v. 7, p. 11122, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ncomms11122>. Acesso em: 20 abr. 2025.

LEIS, Rosa *et al.* Effects of prebiotic and probiotic supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: a systematic review of controlled trials. *Nutrients*, v. 12, n. 5, p. 1487, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12051487>. Acesso em: 15 maio 2025.

LESEVA, Milena N. *et al.* Differences in DNA methylation and functional expression in lactase persistent and non-persistent individuals. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 8, p. 5649, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-23957-4. Acesso em: 14 maio 2025.

LI, Aili *et al.* Health implication of lactose intolerance and updates on its dietary management. *International Dairy Journal*, [S.l.], v. 140, p. 105608, maio 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2023.105608>. Acesso em: 2 jun. 2025.

LOZINSKY, Adriana C. *et al.* Cow's Milk Protein Allergy from Diagnosis to Management: A Very Different Journey for General Practitioners and Parents. *Children*, [S.l.], v. 2, n. 3, p. 317–329, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/children2030317>. Acesso em: 8 maio 2025.

LUKITO, Widjaja *et al.* From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, v. 24, supl. 1, p. S1–S8, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.6133/apjcn.2015.24.s1.01>. Acesso em: 15 maio 2025.

NARDONE, Olga M. *et al.* Lactose Intolerance Assessed by Analysis of Genetic Polymorphism, Breath Test and Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 13, no. 4: 1290, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13041290>. Acesso em: 1 jun. 2025.

PONTE, Paulo Roberto Lins *et al.* Clinical evaluation, biochemistry and genetic polymorphism analysis for the diagnosis of lactose intolerance in a population from northeastern Brazil. *Clinics*, São Paulo, v. 71, n. 2, p. 82–89, 2016. DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(02\)06](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(02)06). Acesso em: 2 jun. 2025.

PORZI, Millie *et al.* Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. *Nutrients*, 13, 1503. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051503>. Acesso em: 2 jun.2025.

RANCIARO, Alessia *et al.* Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa. *The American Journal of Human Genetics*, v. 94, n. 4, p. 496–510, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.02.009>. Acesso em: 15 maio 2025.

RANGEL, Adriano Henrique do Nascimento *et al.* Lactose intolerance and cow's milk protein allergy. *Food Science and Technology (Campinas)*, v. 36, n. 2, p. 179–187, abr./jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-457X.0019>. Acesso em: 20 maio 2025.

ROMERO-VELARDE, Enrique *et al.* The importance of lactose in the human diet: outcomes of a Mexican consensus meeting. *Nutrients*, Basel, v. 11, n. 11, p. 2737, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112737>. Acesso em: 2 jun. 2025.

SHAFI, Azra; HUSAIN, Qayyum. Intolerance to Milk Lactose, Diagnostic Tests and Dietary Management: A Recent Update. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2022; 10(1):71-81.10. DOI: 10.34172/ajmb.2022.10. Acesso em: 01 jun. 2025.



SENDINO, Teresa *et al.* Lactose tolerance test as an alternative to hydrogen breath test in the study of lactose malabsorption. *Advances in Laboratory Medicine*, Berlin, v. 1, n. 4, p. 20200102, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0102>. Acesso em: 31 maio 2025.

SEQUEIRA, Erica *et al.* Lactose intolerance: genetics of lactase polymorphisms, diagnosis and novel therapy. *Biomedical Reviews*, [S.l.], v. 25, p. 35–44, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.14748/bmr.v25.1046>. Acesso em: 1 jun. 2025.

SZILAGYI, Andrew; ISHAYEK, Norma. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients*, Basel, v. 10, n. 12, p. 1994, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10121994>. Acesso em: 2 jun. 2025.

ZYCHAR, Bianca Cestari; OLIVEIRA, Beatriz Araújo. Fatores desencadeantes da intolerância à lactose: metabolismo enzimático, diagnóstico e tratamento. *Atas de Ciências da Saúde*, São Paulo, SP, Vol.5, N°.1, pág. 35-46. 2017. Disponível em: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/1349/1109>. Acesso em: 04 abr. 2025.