



Lactase e Lactobacilos

Eficácia em pacientes com intolerância à lactose ou com deficiência enzimática¹.



A suplementação com lactase é eficaz em corrigir a deficiência desta enzima, devendo ser realizada juntamente ao alimento rico em lactose que se deseja consumir¹.

Outra opção terapêutica é a suplementação com diferentes bactérias ácido-lácticas, as quais produzem lactase e auxiliam na digestão da lactose^{2,3}.

Estudo avalia o efeito de preparações contendo lactase sobre o suco gástrico e concentração de hidrogênio na respiração¹.

PRIMEIRA ETAPA – EXPERIMENTO CONTROLE

Nesta primeira etapa do estudo, 10 voluntários saudáveis, com idade entre 20-42 anos, receberam 300ml de leite (equivalente a 18g de lactose):



Amostras do suco gastrointestinal foram coletadas e a análise da atividade de lactase e galactosidase realizada. Os níveis de hidrogênio na respiração foram também monitorados.

SEGUNDA ETAPA – EXPERIMENTO TESTE

Nesta segunda etapa do estudo, 10 voluntários saudáveis foram randomizados em dois grupos:

Grupo 1 (n=5)

Lactase derivada de *Aspergillus oryzae* 10.000FCC

Grupo 2 (n=5)

Lactase derivada de *Penicillium multicolor* 10.000FCC

Os pacientes receberam suplementação com as duas preparações de lactase trinta minutos antes de ingerir 300ml de leite, ou simultaneamente à ingestão da bebida. As características do suco gástrico foram avaliadas através da utilização de um tubo nasogástrico e as medidas foram realizadas imediatamente até uma hora após suplementação, em intervalos de quinze em quinze minutos. Além disso, os níveis de hidrogênio na respiração foram também monitorados antes e a cada quinze minutos (até seis horas) após a ingestão do leite.

PARÂMETRO	A. ORYZAE	P. MULTICOLOR
PH ÓTIMO	5	5
PH DE ESTABILIDADE	4,0 – 7,0	2,5 – 7,0
TEMPERATURA ÓTIMA*	50°C	60°C
ESTABILIDADE TÉRMICA	< 50°C	< 60°C

Características das duas preparações de lactase.

*Temperatura ótima: temperatura na qual a atividade catalítica enzimática é máxima. Acima desta temperatura a enzima perde sua atividade enzimática drasticamente até anular-se.

Resultados:

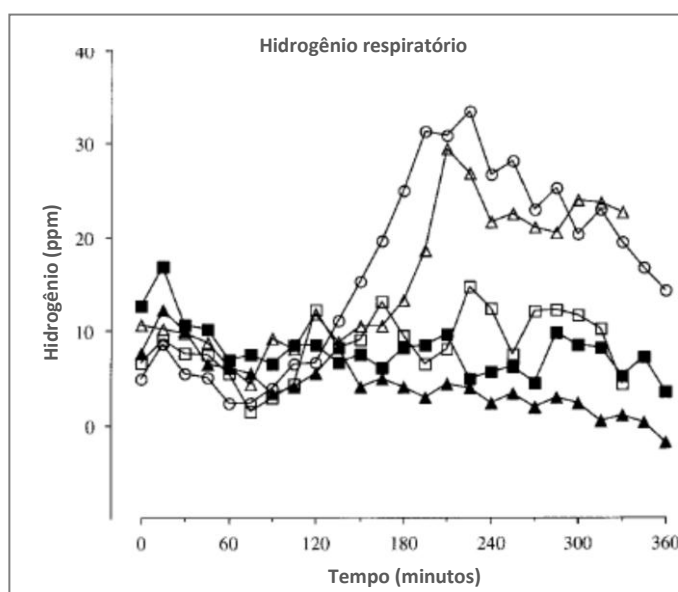
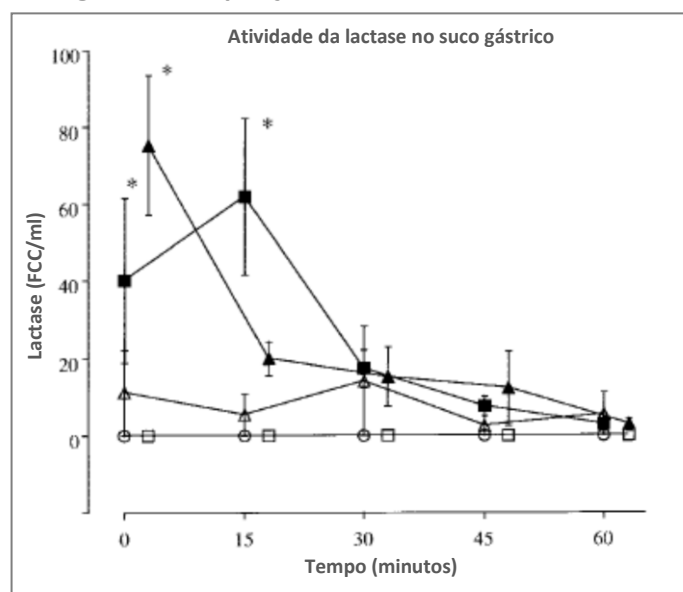
- Quando as preparações contendo lactase foram administradas simultaneamente à ingestão do leite, a atividade de lactase e concentração de galactose foram significativamente aumentadas em comparação aos níveis obtidos no experimento controle;
- Quando as mesmas preparações foram administradas trinta minutos antes da ingestão de leite nem a atividade de lactase, nem a concentração de galactose foi determinada no suco gástrico;
- Além disso, foi observado que a digestão da lactose começa no estômago quando o pH é elevado a 6,0 através da ação tamponante do leite ingerido;
- O hidrogênio respiratório não aumentou quando a ingestão de leite foi acompanhada da suplementação com lactase, mas aumentou significativamente quando as enzimas foram administradas trinta minutos antes da ingestão de leite;
- Não foram observadas diferenças significativas entre a atividade de lactase e concentração de galactose no suco gástrico, nem nas concentrações de hidrogênio respiratório entre as duas formulações.

TESTE DO HIDROGÊNIO NA RESPIRAÇÃO:

Quando a lactose, presente no leite e seus derivados, não é digerida, esta atinge o cólon intestinal e é rapidamente fermentada a cadeias curtas de ácidos graxos por ação das bactérias, liberando CO₂, hidrogênio e, em algumas, metano. O hidrogênio é então difundido no sangue e exalado através da respiração.



Continuação - Estudo avalia o efeito de preparações contendo lactase sobre o suco gástrico e concentração de hidrogênio na respiração¹.



Quadrado aberto (□) e triângulo aberto (Δ) correspondem à lactase derivada de *A. oryzae* e *P. multicolor*, respectivamente, administrada trinta minutos antes da ingestão de leite; quadrado fechado (■) e triângulo fechado (▲) correspondem à lactase derivada de *A. oryzae* e *P. multicolor*, respectivamente, administrada junto com o leite. (* $p < 0,05$ versus controle)

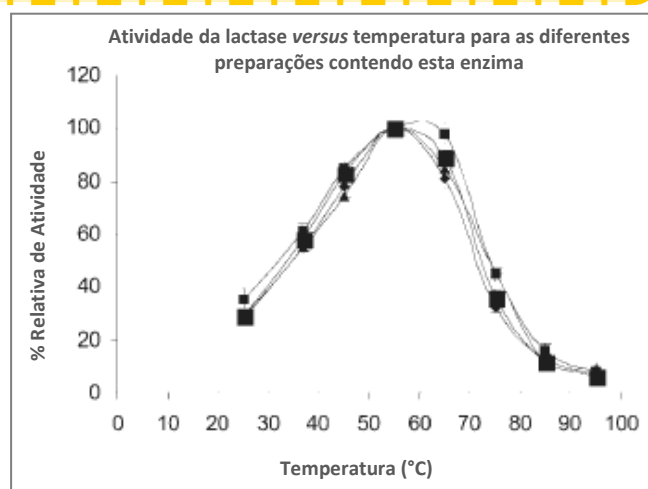
A suplementação com lactase é eficaz em corrigir a deficiência desta enzima, devendo ser realizada juntamente ao alimento rico em lactose que se deseja consumir¹.

Estudo avalia diferentes preparações contendo lactase e suas características físico-químicas, demonstrando alguns cuidados na manipulação e administração deste suplemento².

Preparações contendo lactase (n=4) foram avaliadas quanto as suas características físico-químicas, após exposição a diferentes valores de pH e temperatura, assim como sua estabilidade quando submetidas à condições gastrointestinais

Resultados:

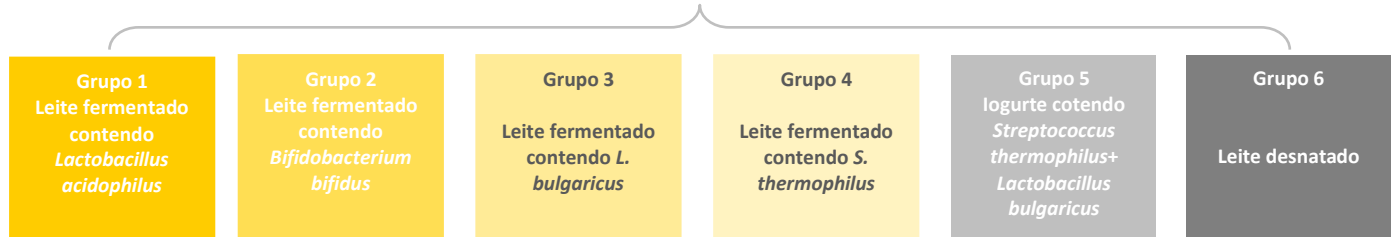
- As diferentes preparações foram eficazes em hidrolisar a lactose sob condições simuladas de digestão gástrica;
- A temperatura ótima para atividade da lactase corresponde a 55°C, sendo que valores acima destes promovem a perda de sua atividade e viabilidade;
- O pH ideal a fim de se obter uma atividade enzimática significativa está entre 3,0-6,5;
- Os resultados sugerem ainda que preparações entericamente revestidas possam auxiliar na proteção contra o pH gástrico.



A lactase é sensível a altas temperaturas, perdendo sua atividade e viabilidade acima de 55°C. Além disso, preparações com proteção entérica podem ser opções interessantes para proteger as unidades enzimáticas do pH gástrico².

Estudo avalia a habilidade de diferentes cepas e espécies de bactérias ácido-lácticas em digerir a lactose in vivo³.

Neste estudo, 12 voluntários com intolerância à lactose, com idade entre 18-26 anos, foram randomizados em seis grupos:



As refeições teste continham inicialmente 15g de lactose não digerida em 260-294g de leite ou iogurte. A absorção de lactose foi avaliada através da análise de hidrogênio na respiração, com amostras coletadas antes e até oito horas após a ingestão das preparações (intervalos de trinta minutos). A atividade de β-galactosidase (lactase) e as concentrações de lactose foram avaliadas nas preparações, utilizando método comercial por espectrofotometria.

PRODUTO	B. LACTOSE (g)	ATIVIDADE DE LACTASE (U/g)	EXALAÇÃO DE HIDROGÊNIO (PPM/h)
LEITE DESNATADO	15	0	± 520
IOGURTE CONTENDO <i>S. THERMOPHILUS</i> + <i>L. BULGARIS</i>	15	2,7	± 30
LEITE FERMENTADO CONTENDO <i>S. THERMOPHILUS</i>	15	NM	±160
LEITE FERMENTADO CONTENDO <i>L. BULGARICUS</i>	15	NM	± 80
LEITE FERMENTADO CONTENDO <i>B. BIFIDUS</i>	15	1,4	± 350
LEITE FERMENTADO CONTENDO <i>L. ACIDOPHILUS</i>	15	2,0	± 260

Características das preparações contendo diferentes espécies de bactérias.

NM – não mensurável.

Resultados:

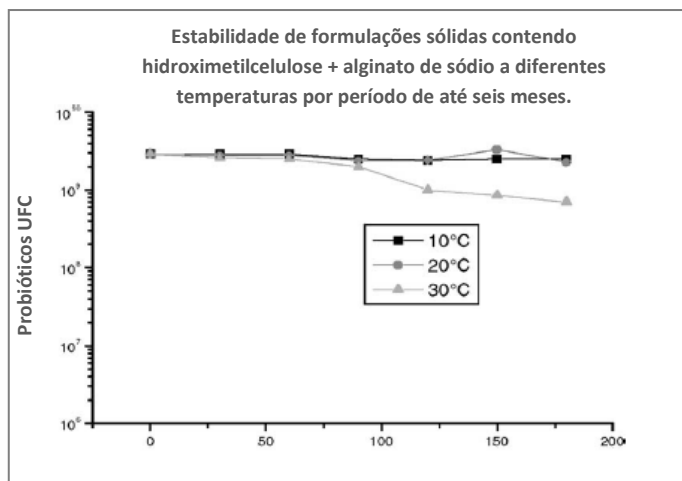
- Todas as preparações contendo probióticos aumentaram dramaticamente a digestão da lactose em comparação ao leite desnatado, independentemente de sua atividade específica para a β-galactosidase, e reduziram significativamente a produção de gás hidrogênio;
- A resposta das preparações contendo probióticos variou de melhora regular para a preparação contendo *B. bifidus* à quase completa digestão da lactose para as preparações contendo mistura de probióticos e *L. bulgaricus*;
- A preparação contendo *L. acidophilus* apresentou elevada atividade de β- galactosidase e reduziu a concentração de hidrogênio à metade, sendo também eficiente em aumentar a digestão da lactose.



A lactase é sensível a altas temperaturas, perdendo sua atividade e viabilidade acima de 55°C. Além disso, preparações com proteção entérica podem ser opções interessantes para proteger as unidades enzimáticas do pH gástrico².

Estudo avaliou o efeito da utilização de diferentes excipientes na estabilidade de formulações sólidas contendo *Lactobacillus acidophilus* e estabeleceu como excipiente mais adequado a mistura de hidroximetilpropilcelulose + alginato de sódio⁴.

Após definição do excipiente mais adequado, cápsulas preparadas com essa mistura de excipientes foram armazenadas por seis meses em diferentes temperaturas (10º, 20º e 30ºC). Durante esse período contagens de UFC de *L. acidophilus* foram realizadas a fim de acessar a estabilidade dessas preparações.



Resultados:

- Após seis meses, as formulações mantidas a 10º e 20ºC apresentaram pequena perda na contagem de *L. acidophilus*, demonstrando a elevada estabilidade destas formulações quando estocadas nessas condições de temperatura;
- Por outro lado, a formulação mantida a 30ºC apresentou redução significativa na contagem de bactérias viáveis, demonstrando a baixa estabilidade de formulações contendo probióticos a esta temperatura.

Formulações contendo probióticos como o *L. acidophilus* podem ter sua estabilidade otimizada pela utilização de excipiente adequado, contendo hidroximetilpropilcelulose + alginato de sódio, e pelo armazenamento a temperaturas adequadas, de 10-20ºC⁴.

Outro estudo avaliou a estabilidade de probióticos em suco de frutas utilizando vitaminas e antioxidantes e demonstrou que a adição de chá verde ou vitamina C ao suco de fruta base é eficaz em manter a estabilidade e a viabilidade das bactérias por até seis semanas, se armazenadas a 4ºC⁵.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Estudos Científicos

CÁPSULAS CONTENDO LACTASE¹

Lactase	100MG
Excipiente para cápsula qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula simultaneamente à refeição rica em lactose.
 * Em geral, o conteúdo de uma cápsula é capaz de digerir aproximadamente 18g de lactose.

SUCO DE MORANGO CONTENDO LACTASE¹

Lactase	100MG
Excipiente para preparação extemporânea sabor suco de morango qsp	15g

Administrar um sachê simultaneamente à refeição rica em lactose. Diluir o conteúdo de um sachê em um copo de água e consumir imediatamente após o preparo.
 * Em geral, 100mg de lactase é capaz de digerir aproximadamente 18g de lactose.

CÁPSULAS CONTENDO PROBIÓTICOS⁵

<i>B. bifidum</i>	2bilhoes
Excipiente para probióticos qsp*	Uma unidade

Administrar uma cápsula simultaneamente à refeição rica em lactose.
 A formulação é estável por até seis meses a temperatura entre 10-20ºC.

SUCO CONTENDO PROBIÓTICOS⁵

<i>L. acidophilus</i>	2bilhoes
Suco base para probióticos enriquecido com chá verde qsp*	5mL

Administrar uma dose simultaneamente à refeição rica em lactose.
 Cada dose = 5ml.
 A formulação é estável por seis semanas a 4ºC.
 *Contém extrato de chá verde, utilizado para aumentar a estabilidade da formulação e viabilidade das colônias bacterianas.

HIDRÓLISE DA LACTOSE PELA BETA-GALACTOSIDASE

**Lactase:**

- Conhecida também como β-galactosidase, catalisa a hidrólise deste dissacarídeo em seus monossacarídeos glicose e galactose antes da sua absorção;
- A atividade desta enzima é maior no recém-nascido, diminuindo durante a infância e a adolescência, atingindo baixos índices em adultos.

Intolerância à lactose:

- Condição causada pela falta ou atividade insuficiente da enzima lactase no intestino;
- Como resultado, a lactose não é quebrada e o aumento da sua concentração dentro do intestino conduz a um aumento da pressão osmótica, causando uma série de desconfortos abdominais como pressão abdominal, flatulência, cólica e diarreia;
- A frequência desses sintomas depende da quantidade de lactose ingerida, da sensibilidade do indivíduo, do tempo de trânsito gastrointestinal e da microbiota contida no intestino grosso;
- O mecanismo pelo qual a lactose não digerida ou não absorvida causa os sintomas de intolerância ainda não está totalmente esclarecido;
- A secreção de água no intestino delgado, a dilatação e trânsito acelerado através do intestino delgado, a desordem dos movimentos peristálticos e a absorção de água no cólon causada por produtos fermentados da lactose devem estar provavelmente relacionadas à diarreia, enquanto flatulência e inchaço são provavelmente consequências da produção de ácidos, hidrogênio, dióxido de carbono e metano a partir da fermentação da lactose.

Probióticos na intolerância à Lactose:

- Alguns probióticos como o *L. acidophilus* e bifidobactérias apresentam a capacidade de produzir a β-galactosidase em quantidade significativa, sendo uma opção de suplementação em pacientes intolerantes à lactose.

Literatura Consultada

Pesquisado em Março de 2014.

1. Gao KP, Mitsui T, Fujiki K, Ishiguro H, Kondo T. Effect of lactase preparations in asymptomatic individuals with lactase deficiency--gastric digestion of lactose and breath hydrogen analysis. *Nagoya J Med Sci.* 2002 May;65(1-2):21-8.
2. O'Connell S, Walsh G. Physicochemical characteristics of commercial lactases relevant to their application in the alleviation of lactose intolerance. *Appl Biochem Biotechnol.* 2006 Aug;134(2):179-91.
3. Martini MC, Lerebours EC, Lin WJ, Harlander SK, Berrada NM, Antoine JM, Savaiano DA. Strains and species of lactic acid bacteria in fermented milks (yogurts): effect on in vivo lactose digestion. *Am J Clin Nutr.* 1991 Dec;54(6):1041-6.
4. Stadler M, Viernstein H. Optimization of a formulation containing viable lactic acid bacteria. *Int J Pharm.* 2003 Apr 30;256(1-2):117-22.
5. Shah NP, Ding WK, Fallourd MJ, Leyer G. Improving the stability of probiotic bacteria in model fruit juices using vitamins and antioxidants. *J Food Sci.* 2010 Jun;75(5):M278-82.