



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

EDUARDO SILVA FARIAS

**FREQUÊNCIA DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE E SUA
APRESENTAÇÃO CLÍNICA EM PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE
GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Aracaju, SE

2017

EDUARDO SILVA FARIAS

**FREQUÊNCIA DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE E SUA
APRESENTAÇÃO CLÍNICA EM PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE
GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Monografia apresentada ao Colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Emanuel Messias Costa

Aracaju, SE

2017

É concedida à Universidade Federal de Sergipe permissão para reproduzir cópias desta monografia e emprestar ou vender tais cópias desta monografia para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte deste trabalho acadêmico pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Farias, Eduardo Silva.

FREQUÊNCIA DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE E SUA APRESENTAÇÃO CLÍNICA EM PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE.

Aracaju, 2017.

Trabalho de Conclusão de Curso. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.

1. Educação Médica. I. Universidade Federal de Sergipe. CCBS/DME. II. Frequência de Intolerância à Lactose e sua Apresentação Clínica em Pacientes do Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

EDUARDO SILVA FARIAS

**FREQUÊNCIA DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE E SUA APRESENTAÇÃO
CLÍNICA EM PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE GASTROENTEROLOGIA
PEDIÁTRICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SERGIPE**

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Aprovada em ____/____/____

Autor: _____

AUTOR: EDUARDO SILVA FARIAS

Discente de Medicina Universidade Federal de Sergipe

Orientador: _____

PROF. DR. EMANOEL MESSIAS COSTA

**Professor Assistente do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
Responsável pelo Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Universitário
da UFS.**

Examinador: _____

BANCA EXAMINADORA

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, amigos, colegas de curso e todas as pessoas que contribuíram direta e indiretamente para a realização desse projeto.

A minha noiva, Cláudia Lisboa, que sempre esteve ao meu lado apoiando desde o início da graduação à realização desse projeto. Sempre me aconselhou e encorajou nessa grande caminhada, auxiliando sempre que possível na realização desse projeto.

Ao meu orientador e professor Emanuel Costa, que sempre nos encorajou a realizar o nosso melhor, agradeço aos ensinamentos e pela disponibilidade de ajudar sempre que necessário.

Sumário

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--|----|
| I – Revisão de Literatura | 10 |
| 1 – Digestão e Absorção de Lactose: Fisiopatologia | 11 |
| 2 – Definição de Termos | 14 |
| 3 – Causas da Hipolactasia | 14 |
| 3.1 – Deficiência Congênita de Lactase | 14 |
| 3.2 – Deficiência Secundária de Lactose | 15 |
| 3.3 – Hipolactasia Primária do Tipo Adulto | 16 |
| 4 – Consequências Nutricionais da Má Absorção de Lactose | 21 |
| 5 – Métodos Diagnósticos | 22 |
| 6 – Referências | 22 |
| II – Normas de Publicação | 30 |
| III – Artigo Original | 38 |
| Identificação | 39 |
| Resumo | 40 |
| Abstract | 41 |
| Introdução | 42 |
| Metodologia | 45 |
| Resultados | 47 |
| Discussão | 49 |
| Referências | 52 |

| | |
|--|----|
| Ilustrações | 54 |
| Tabela 1 | 54 |
| Tabela 2 | 55 |
| Tabela 3 | 56 |
| Tabela 4 | 57 |
| Tabela 5 | 58 |
| IV – Anexos | |
| Anexo 1 (questionário padronizado de pesquisa) | 60 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - lactase na borda em escova do enterócito hidrolisa eficazmente a lactose em galactose (Gal) e glicose (Glu) e é rapidamente absorvida na corrente sanguínea levando água luminal..... 12
- Figura 2** - Patogênese da intolerância à lactose 13

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Causas de deficiência secundária de lactase | 18 |
| Tabela 2 – Métodos para o diagnóstico de má absorção de lactose | 22 |
| Artigo original | |
| Tabela 1 – Dados gerais dos 23 pacientes incluídos no estudo | 54 |
| Tabela 2 – Manifestações clínicas entre pacientes com TTOL positivo | 55 |
| Tabela 3 – Manifestações clínicas dos pacientes com intolerância à lactose de acordo com a idade | 56 |
| Tabela 4 – Manifestações clínicas dos pacientes com intolerância à lactose de acordo com o sexo | 57 |
| Tabela 5 – Diagnósticos de gastroenteropatias associadas nos 14 pacientes com TTOL positivo..... | 58 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA – ácido desoxirribonucleico

GAL – galactose

GLU – glicose

IL – intolerância à lactose

LCT – lactase – phlorizin hydrolase

NIH – National Institute of Health

RNA – ácido ribonucleico

SNPs – single nucleotide polymorphism

SUS – sistema único de saúde

THE – teste de hidrogênio expirado

TTOL – teste de tolerância oral à lactose

UFS – Universidade Federal de Sergipe

I REVISÃO DE LITERATURA

1 DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE LACTOSE: FISIOPATOLOGIA

A existência de glândulas mamárias é a principal característica distintiva das *mamíferas*, da classe a que os seres humanos pertencem. O termo *Mammalia* cunhado por Carl Linnaeus em 1758 é derivado da palavra latina *mamãe* (o que significa mãe) (SILANIKOVE, 2015).

A lactose é um dissacarídeo redutor sintetizado nas células alveolares das glândulas mamárias. Trata-se de um “açúcar” formado pela junção de dois monossacarídeos: uma molécula de glicose e uma de galactose. Apesar de ser um açúcar, a lactose tem baixo poder adoçante quando se compara ao poder de doçura da frutose, sacarose, glicose e galactose (BACELAR et al, 2013).

A lactose é encontrada apenas no leite materno, apresentando diferentes concentrações nos mamíferos. Em 100g de leite de vaca desnatado existe 4,9g de lactose e em 100 ml de leite humano, 7g de lactose. O leite é o primeiro e único alimento do recém-nascido (MATTAR et al, 2010).

A lactose, conhecida como açúcar do leite, é hidrolisado pela enzima intestinal β -D-galactosidase ou lactase, liberando seus componentes monossacarídicos para absorção na corrente sanguínea. A galactose, no fígado, é enzimaticamente convertida (epimerizada) em glicose, que é o principal combustível metabólico de muitos tecidos (BARBOSA& ANDREAZZI, 2011).

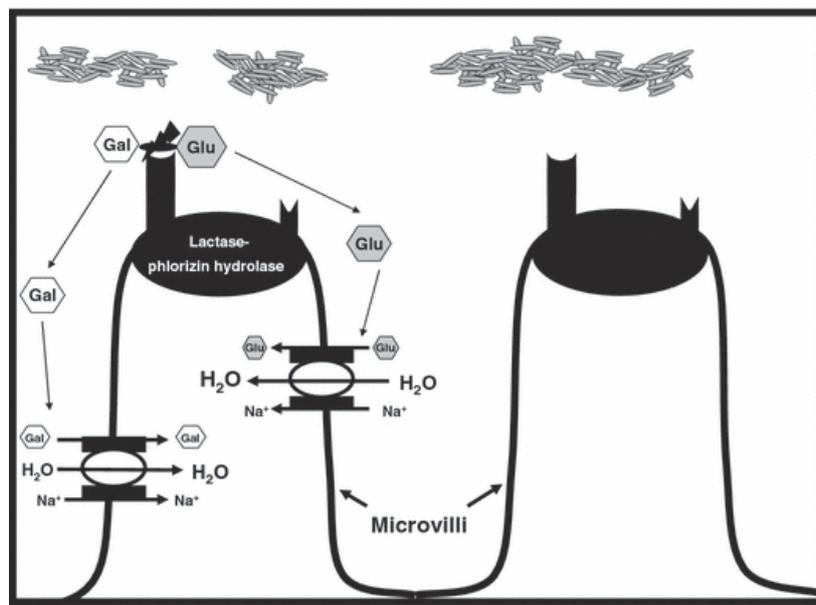
Essa enzima está presente na mucosa do intestino dos mamíferos jovens, principalmente nos lactentes, e vai diminuindo após o desmame e o crescimento do indivíduo (BACELAR et al, 2013).

A partir da 8^o semana da gestação, a atividade da lactase pode ser detectada na superfície da mucosa do intestino humano. A atividade aumenta até a 34^o semana e a expressão de lactase está em seu pico ao nascimento. A capacidade de digerir lactose durante o período de amamentação é essencial para a saúde da criança, como demonstrado pela deficiência de lactase congênita, que é fatal se não for reconhecida logo nos primeiros dias de vida (DENG et al, 2015).

A lactase está presente na superfície da borda em escova dos enterócitos, com a expressão mais alta no jejuno médio. É ancorado por sua extremidade C-terminal com a maioria da molécula que se projeta no lúmen gastrointestinal. A enzima é produzida como um peptídeo precursor de 220 kDa, que sofre uma modificação pós-transcrição considerável durante o transporte para a superfície celular como a proteína 150 kDa madura. Os fatores luminais também contribuem para a modificação final da proteína, produzindo a enzima ativa por clivagem de dois outros aminoácidos pela tripsina pancreática (LOMER et al, 2008).

A lactase age sobre a lactose presente no leite quebrando suas ligações e produzindo D-glicose e D-galactose, as quais são açúcares mais solúveis e de absorção mais rápida. Durante essa reação é utilizada apenas uma molécula de água (BACELAR et al, 2013). A glicose entra para o pool de glicose do intestino, e a galactose é metabolizada no fígado para ser convertida em glicose. Caso a galactose não seja metabolizada no fígado, o é pelos eritrócitos, ou é eliminada na urina (MATTAR et al, 2010).

Figura 1 – Lactase na borda em escova do enterócito hidrolisa eficazmente a lactose em galactose (Gal) e glicose (Glu) e é rapidamente absorvida na corrente sanguínea levando água luminal.

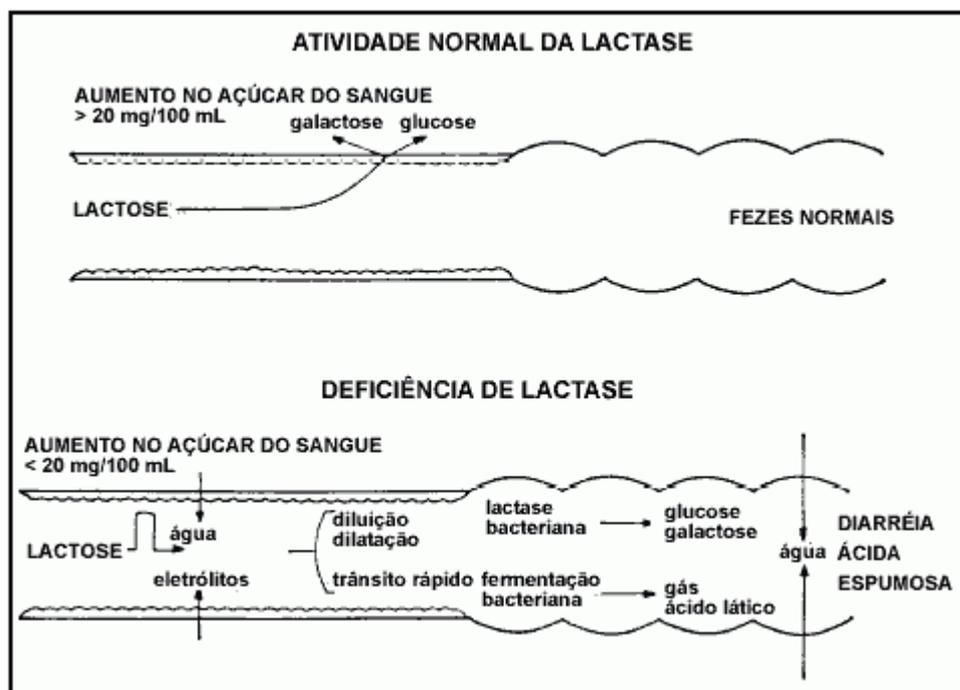


Fonte: Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:93-103.

A concentração de enzima lactase na mucosa intestinal varia, sendo a atividade no duodeno 40% menor do que no jejuno. A lactose, não sendo hidrolisada, não é absorvida no intestino delgado e passa rapidamente para o cólon. No cólon, a lactose é convertida em ácidos graxos de cadeia curta, gás carbônico e gás hidrogênio pelas bactérias da flora, produzindo acetato, butirato e propionato. Os ácidos graxos são absorvidos pela mucosa colônica, desta forma recuperando a lactose mal absorvida para utilização energética (MATTAR et al, 2010).

A fermentação da lactose pela flora bacteriana leva ao aumento do trânsito intestinal e da pressão intracolônica, podendo ocasionar dor abdominal e sensação de distensão abdominal. A acidificação do conteúdo colônico e o aumento da carga osmótica no íleo e cólon resultante da lactose não absorvida levam à grande secreção de eletrólitos e fluidos, além do aumento do trânsito intestinal, resultando em fezes amolecidas e diarreia (Lomer, 2008).

Figura 2 - Patogênese da intolerância à lactose



Fonte: https://www.milkpoint.com.br/mn/leite_saude/fotos/ls_260905_2.gif

2 DEFINIÇÃO DE TERMOS

As intolerâncias alimentares são quaisquer respostas diferentes de caráter não imunológico a um determinado alimento, e que também não tenham base psicológica. Elas podem resultar de diferentes tipos de mecanismos etiológicos e fisiopatológicos: ativadas pela ação de toxinas e agentes metabólicos ou ainda algum tipo de erro metabólico por deficiência enzimática. Dentre as intolerâncias alimentares se destaca a intolerância à lactose, que atinge cerca de 75% da população mundial (BACELAR et al, 2013).

A intolerância à lactose relacionada à deficiência de lactase primária ou secundária caracteriza-se por dor abdominal e distensão, sons intestinais, flatos e diarreia induzida pela lactose em produtos lácteos. Os mecanismos biológicos da má absorção da lactose são estabelecidos e várias investigações estão disponíveis, incluindo testes genéticos, endoscópicos e fisiológicos. A intolerância à lactose depende não apenas da expressão da lactase, mas também da dose de lactose, flora intestinal, motilidade gastrointestinal, sobrecrecimento bacteriano do intestino delgado e sensibilidade do trato gastrointestinal à geração de gás e outros produtos de fermentação da digestão com lactose (DENG, 2015).

3 CAUSAS DE HIPOLACTASIA

3.1 DEFICIÊNCIA CONGÊNITA DE LACTASE

A deficiência de lactase congênita está associada à menor atividade de lactase. É uma desordem ao longo da vida caracterizada por falta de desenvolvimento e diarreia infantil a partir da primeira exposição ao leite materno. A deficiência de lactase congênita é extremamente rara, com apenas cerca de 40 casos relatados. É um único distúrbio autossômico recessivo, mas muito pouco se sabe sobre a base molecular (LOMER, 2008).

O quadro clínico se caracteriza por diarreia grave acompanhada de fezes ácidas, com grande quantidade de lactose. Os vômitos são incomuns, o apetite é preservado inicialmente. A severidade da diarreia determina perda significativa de nutrientes, levando a retardo no

crescimento, desidratação e acidose. Com a retirada da lactose da dieta ocorre resolução da diarreia, e a criança retorna o crescimento e o desenvolvimento normais. No entanto, sempre que esse carboidrato for consumido, haverá reinício dos sintomas.

3.2 DEFICIÊNCIA SECUNDÁRIA DE LACTASE

Implica na existência de uma condição fisiopatológica subjacente, responsável pela deficiência de lactase e pela consequente má absorção de lactose. As etiologias incluem infecções agudas (rotavírus é o agente mais freqüente), parasitoses (giardíase, criptosporidiose), infecções crônicas (HIV), doença celíaca, doença de Crohn, desnutrição energético-protéica, ou seja, toda patologia que leva à lesão da mucosa do intestino delgado (TUMAS & CARDOSO, 2008).

Vários estudos recentes e uma meta-análise descobriram que as crianças com doenças diarreicas rotavíricas (e outras infecciosas), apresentando apenas desidratação leve, podem continuar com sucesso o leite humano ou a fórmula padrão (contendo lactose) sem nenhum efeito significativo sobre o resultado, incluindo o estado de hidratação, estado nutricional, duração da doença ou sucesso da terapia. No entanto, na criança em risco (por exemplo, com menos de 3 meses ou desnutridos) que desenvolve diarreia infecciosa, a intolerância à lactose pode ser um fator significativo que influenciará a evolução da doença (HEYMAN, 2006). A giardíase, a criptosporidiose e outros parasitas que infectam o intestino delgado proximal geralmente levam à má absorção da lactose devido à lesão direta das células epiteliais pelo parasita (SXILAGYI, 2015). A deficiência secundária de lactase com sinais clínicos de intolerância à lactose pode ser observada na doença celíaca, doença de Crohn, enteropatias relacionadas à imunidade e outras, e deve ser considerada nessas crianças. A avaliação diagnóstica deve ser direcionada para essas entidades quando a deficiência secundária de lactase é suspeita e não é encontrada uma etiologia infecciosa (HEYMAN, 2006).

Tabela 1 – Causas de deficiência secundária de lactase

| |
|--|
| Intestino Delgado |
| Enteropatia por HIV |
| Enterite Regional |
| Psilose (celíaca e tropical) |
| Doença de Whipple (lipodistrofia intestinal) |
| Multisistemas |
| Síndrome Carcinóide |
| Fibrose Cística |
| Gastropatia por Diabetes |
| Kwashiorkor |
| Síndrome Zollinger-Ellison |
| Iatrogênica |
| Quimioterapia |
| Induzida por Colchicina em Pacientes com Febre Mediterrânea Familiar |
| Enterite por Radiação |

Fonte: Srinivasan R, Minocha A. Whentosuspect lactose intolerance. Symptomatic, ethnic, andlaboratoryclues. PostgradMed1998;104:110.

3.3 HIPOLACTASIA PRIMÁRIA DO TIPO ADULTO

Hipócrates descreveu pela primeira vez a intolerância à lactose em torno de 400 anos AC. Mas os sintomas clínicos tornaram-se reconhecidos apenas nos últimos 50 anos. Até 70% da população mundial tem não persistência da lactase, mas nem todos são intolerantes à lactose, já que muitos fatores nutricionais e genéticos influenciam a tolerância (LOMER, 2008).

A deficiência de lactase primária é atribuível à ausência relativa ou absoluta de lactase que se desenvolve na infância em várias idades em diferentes grupos raciais e é a causa mais comum de má absorção de lactose e intolerância à lactose. A deficiência primária de lactase é também referida como hipolactasia primária do tipo adulto, lactose sem transição ou deficiência de lactase hereditária (HEYMAN, 2006).

Os seres humanos geralmente nascem com altos níveis de atividade da lactase. No entanto, esses níveis diminuem após o desmame e atingem um nível estável e

baixo na idade de cerca de 5-10 anos (HOUBEN et al, 2015). As exceções a esta regra são os descendentes de populações que tradicionalmente praticam domesticação de gado, que mantêm a capacidade de digerir o leite e outros produtos lácteos até a idade adulta. A frequência deste "traço de persistência de lactase" é elevada nas populações do norte da Europa (> 90% na Escandinávia e na Holanda), observando-se diminuição da frequência no sul da Europa e no Médio Oriente (\cong 50% em Espanha, Itália e populações pastoreiras árabes) e é baixa na Ásia e na maior parte da África (\cong 1% em chinês, \cong 5% -20% em agricultores da África Ocidental), embora seja comum em populações pastoreiras da África (\cong 90% em tutsi, \cong 50% em Fulani) (DENG et al, 2015).

A maioria da população, principalmente a brasileira, apresenta indivíduos com baixo índice de absorção da lactose após o desmame, ocasionando problemas digestivos após a ingestão de leite e ou derivados. Em pesquisa realizada em Joinville, SC, com 1.088 indivíduos de ambos os sexos, analisou-se a presença de intolerância a lactose. Notificou-se que 37,60% foram considerados normais, 18,29% limítrofes e 44, 11% intolerantes a lactose, levando a conclusão de que esta disfunção intestinal mostrou-se crescente de 31 a 40 anos, não apresentando distinções importantes entre os sexos (OLIVEIRA, 2013).

A capacidade ou a incapacidade dos adultos de digerir a lactose em seus componentes, glicose e galactose, divide a humanidade em dois fenótipos hereditários mendelianos. O surgimento dominante da persistência de lactase cerca de 7500-10000 anos atrás ocorreu quase que simultaneamente na Europa, África e Oriente Médio (SXILAGYI, 2015).

O mecanismo molecular exato para a persistência da lactase é desconhecido, mas os fatores que aumentam a transcrição do gene parecem ser responsáveis por ligação a uma região reguladora de 13.000 a 14.030 pares de bases do gene da lactase (MISSELWITZ et al, 2013).

A dieta rica em lactose nos países ocidentais pode causar sintomas em indivíduos com o fenótipo de não-persistência de lactase. Queixas gastrointestinais típicas são diarreia, náuseas, distensão abdominal, borborigmo e dor abdominal. Uma ampla gama de problemas sistêmicos também tem sido associada à má absorção da lactose, incluindo doenças da pele, queixas reumatológicas, fadiga crônica e falta de crescimento em crianças (MISSELWITZ et al, 2013).

O gene da lactase é de aproximadamente 50 kb de tamanho e está localizado no cromossomo 2. O tipo selvagem é caracterizado por falta de lactase, enquanto que dois polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) no gene da lactase foram associados à persistência da lactase (LOMER, 2008).

O gene *LCT* (que codifica a lactase) compreende 17 exons em 49 kb, sendo traduzido e transcrito (RNAm) de 6 kb. A sequência de DNA do gene e do cDNAa (tradução de RNAm em cDNA) que codifica a enzima lactase em indivíduos com hipolactasia, e naqueles com persistência da enzima lactase na idade adulta é semelhante, concluindo que ambos os grupos apresentam lactases idênticas, mostrando que a diferença entre os dois grupos não estava na sequência da enzima (MATTA, 2010).

Os alelos T-13910 e A-22018 são 100% e 97% associados à persistência de lactase, respectivamente, no estudo finlandês, e o alelo T-13910 é ~ 86% - 98% associado à persistência de lactase em outras populações europeias. O genótipo na China é C / C-13910 e nenhum SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) associado à persistência da lactase foi identificado na sequência reguladora do gene da lactase (DENG, 2015). Esta nomenclatura se refere à posição do SNP em relação ao início do gene *LCT* (-13910 significando que o mesmo ocorre 13910 pares de bases antes da região codificante do gene), bem como os alelos detectáveis (C e T, sendo C – o alelo associado à hipolactasia - o mais prevalente).

Estudos posteriores no Brasil e em outros países confirmaram a associação desse polimorfismo com a intolerância e tolerância à lactose, exceto na África (MATTA, 2010).

A complexidade da epidemiologia da hipolactasia em populações heterogêneas foi claramente demonstrada em um estudo onde foram genotipados 981 indivíduos de diferentes etnias advindos de diferentes regiões do Brasil (Porto Alegre, Belém e Recife) para vários SNPs associados à hipolactasia, sendo encontrada uma grande diversidade de haplótipos, cujas frequências variaram de acordo com o grupo populacional/étnico estudado (HARTWING, 2014).

Uma recente conferência do American National Institute of Health (NIH) definiu a intolerância à lactose como "o aparecimento de sintomas gastrointestinais após um desafio cego e de dose única de lactose ingerida por um indivíduo com má absorção de lactose, sintomas estes que não são observados quando a pessoa ingere um placebo indistinguível". Este novo conceito de intolerância à lactose está provocando questionamentos porque requer, além de

evidências de deficiência de lactase ou malabsorção de lactose, o desenvolvimento de sintomas após um teste de lactose cego, controlado por placebo, que atualmente não é prática clínica (MISSELWITZ, 2013).

Os sintomas de intolerância à lactose geralmente não ocorrem até que haja menos de 50% da atividade da lactase. A ingestão regular de lactose também pode ter um efeito. Embora a expressão da lactase não seja regulada pela ingestão de lactose, a tolerância pode ser induzida pela adaptação da flora intestinal. Além disso, a maioria das pessoas com não-persistência de lactase pode tolerar pequenas quantidades de lactose (menos de 12 g, equivalente a 250ml de leite integral), especialmente quando combinada com outros alimentos ou espalhados ao longo do dia (DENG, 2015). A gravidade dos sintomas induzidos pela lactose em função da dose de lactose ingerida e mal absorvida. A prevalência de má absorção de lactose pode ser superior à da intolerância à lactose, pois os participantes dos estudos de má absorção de lactose ingeriram quantidades limitadas de lactose que podem não ter gerado sintomas. Determinar a quantidade de lactose que as pessoas com má absorção de lactose podem tolerar é crucial à compreensão das implicações para a saúde da má absorção da lactose (SHAUKAT, 2010).

Existem pelo menos duas condições fisiológicas em que a intolerância à lactose pode ser modificada em pessoas com LNP. Estas são gravidez e doença da tireoide não tratada. Um estudo sugeriu que, à medida que a gravidez avança, IL pode melhorar. O apoio a essa descoberta foi fornecido por outro estudo, o qual sugeriu que os sintomas de IL aumentassem pós-parto. No entanto, um terceiro estudo relatou que os sintomas de IL em qualquer momento da gravidez eram menos graves do que em um grupo de controle de mulheres afro-americanas não grávidas, mas a frequência de má absorção não mudou (SXILAGYI, 2015).

No hipertireoidismo não tratado, os sintomas de intolerância à lactose em pessoas com LNP podem ser agravados. No hipotireoidismo, eles podem ser menos graves. No entanto, no hipotireoidismo tratado, há alguma sugestão de que a intolerância à lactose pode interferir com a terapia adequada do baixo estado da tireoide e a retirada da lactose pode facilitar a terapia. Os motivos dessas discrepâncias não são claros. Em pequenos estudos em animais, a tiroxina aumentou a lactase intestinal na embriogênese, mas posteriormente inibiu a lactase intestinal. As observações clínicas acima podem ser explicadas pela inibição da lactase intestinal humana, mas estudos em humanos são escassos. Os sintomas alterados, no

entanto, também podem ser explicados por alterações de motilidade observadas em diferentes estados da tireóide. O esvaziamento gástrico rápido e o aumento do trânsito intestinal podem produzir maiores quantidades de lactose através da válvula ileocecal, levando a aumentar o metabolismo bacteriano e os sintomas (SXILAGYI, 2015).

Outra condição que pode desempenhar um papel na tolerância alimentar é o excesso de crescimento bacteriano do intestino delgado causado por contagens bacterianas anormalmente altas no intestino delgado, superando 10^5 organismos/mL. O excesso de crescimento bacteriano do intestino delgado é clinicamente caracterizado por diarreia, distensão e desconforto abdominal, sintomas que são muito comparáveis aos da intolerância à lactose. A fermentação bacteriana da lactose com produção de ácidos graxos de cadeia curta e gás no intestino delgado pode ser particularmente provável para desencadear sintomas abdominais. De acordo com esta hipótese, estudos de cintilografia e respiração combinados mostraram maior prevalência de excesso de crescimento bacteriano do intestino delgado em pacientes com síndrome do intestino irritável com intolerância à lactose do que no grupo de controle de má absorção de lactose. Este efeito pareceu ser independente do tempo de trânsito oro-cecal e sensibilidade visceral (DENG, 2015).

Shaukat et al (2010) comparou 21 estudos que avaliaram especificamente a tolerância a diferentes doses de lactose, encontrando evidência moderada de que doses crescentes de lactose produzem sintomas entre pessoas com diagnóstico de mal absorção de lactose, com ou sem sintomas auto-relatados, e a dose tolerável pode diferir se a lactose é consumida com ou sem outros nutrientes. A maioria dos estudos indicou que pessoas com intolerância à lactose ou mal absorção podem ingerir 12 g de lactose como uma única dose, sem sintomas menores quando a lactose ou o leite foi administrado como uma única dose sem outros nutrientes. E doses de 15 a 18 g pareciam ser bem toleradas quando administradas com outros nutrientes. À medida que a dose aumentou acima de 18 g, a intolerância tornou-se mais proeminente, com doses únicas de 24 g geralmente produzindo sintomas substanciais. Consumo de 50 g lactose produziu sintomas na maioria dos indivíduos.

4 CONSEQUÊNCIAS NUTRICIONAIS DE MÁ ABSORÇÃO DE LACTOSE

Quando as crianças são diagnosticadas com intolerância à lactose, evitar o leite e outros produtos lácteos aliviarão os sintomas. No entanto, aqueles com intolerância primária à lactose têm graus variáveis de deficiência de lactase e muitas vezes toleram quantidades variáveis de lactose dietética. As crianças intolerantes à lactose (e seus pais) devem perceber que a ingestão de produtos lácteos resultando em sintomas geralmente leva a sintomas transitórios sem causar danos ao trato gastrointestinal (em comparação com doença celíaca ou reações alérgicas, incluindo intolerância a proteína do leite, que pode levar inflamação em curso e danos nas mucosas). Embora a má absorção da lactose não seja causadora de má absorção de cálcio, o não consumo de produtos lácteos para controle de sintomas pode ser problemática para uma ótima mineralização óssea. Nas crianças que evitam o leite, foram documentadas quantidades menores na dieta do que as recomendadas de cálcio necessárias para manutenção de cálcio ósseo e mineralização óssea (HEYMAN, 2006).

Embora a restrição de lactose possa melhorar as queixas gastrointestinais, os efeitos a longo prazo de uma dieta sem produtos lácteos podem ser preocupantes. Os produtos lácteos são a principal fonte de cálcio em muitos indivíduos. Nenhum estudo abordou a segurança e a eficácia da reposição de cálcio para pacientes com intolerância à lactose. No entanto, parece razoável recomendar o aumento da ingestão de cálcio de outros alimentos ou suplementos em pacientes que restringem a ingestão de produtos lácteos, especialmente na presença de outros fatores de risco para osteoporose (DENG, 2015)

No tocante à intolerância, a exclusão total e definitiva da lactose da dieta deve ser evitada, pois pode acarretar prejuízo nutricional de cálcio, fósforo e vitaminas, podendo estar associada com diminuição da densidade mineral óssea e fraturas. Caso a exclusão seja necessária pela gravidade dos sintomas, a reintrodução dos produtos lácteos deve ser feita o mais breve possível, sempre respeitando o limiar de tolerabilidade do paciente (MATTAR, 2010).

O teor e a biodisponibilidade do cálcio varia muito nos diversos alimentos, sendo que vários fatores influenciam no seu aproveitamento. O leite de vaca e derivados constitui as fontes

mais ricas e com maior percentual de absorção do mineral. Porém, outros alimentos, quando ingeridos em quantidades adequadas, podem contribuir consideravelmente para o seu fornecimento (BARBOSA & ANDREAZZI, 2011).

Desta forma, se dietas sem lactose são utilizadas no tratamento da intolerância à lactose, torna-se de fundamental importância que sejam incluídos nas dietas destes indivíduos uma boa fonte de cálcio e/ou suplementação de cálcio para atender os níveis de ingestão diária recomendada (BARBOSA & ANDREAZZI, 2011).

5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Existem diferentes métodos para o diagnóstico de IL. No momento não existe teste "padrão ouro" para o diagnóstico da IL. Foi proposto, como tal, a medição da atividade da lactase em biopsias jejunais, no entanto, é muito agressivo para o estudo da doença e resultados de testes leves podem ser influenciadas por uma distribuição desigual da atividade da lactase ao longo da mucosa do intestino delgado (JIMENÉZ & SUAREZ, 2017).

Tabela 2 – Métodos para o diagnóstico de má absorção de lactose

| Métodos de Diagnósticos |
|---|
| Teste do pH Fecal |
| Pesquisas de Substâncias Redutoras nas Fezes |
| Teste de Tolerância a Lactose |
| Teste de Tolerância a Lactose com Etanol |
| Teste Respiratório com ¹⁴ C-lactose |
| Teste Respiratório com ¹³ C-lactose |
| Teste de Hidrogênio Expirado |
| Biópsia Intestinal a Medida da Atividade da Lactase |

- **Teste de pH fecal e pesquisa de substâncias redutoras nas fezes**

Em condições normais, o pH fecal mostra valores em torno de 7. Para que haja redução do mesmo é necessário que a flora do cólon seja capaz de fermentar um substrato transformando-o em ácidos. O pH menor ou igual a 5, após a ingestão de lactose, fornece diagnóstico indireto de má absorção de lactose. Apesar de o pH fecal ser um indicador de má absorção de lactose mais sensível em crianças, também pode ter validade no adulto, quando ácido. Entretanto, se após a ingestão do açúcar o pH for normal, não se pode excluir má absorção do mesmo, principalmente se o indivíduo foi submetido a antibioticoterapia anterior, ou se a pesquisa não foi feita com fezes frescas, pois os ácidos podem volatilizar-se (BULHÕES, 2006).

Em lactentes com diarreia onde há suspeita de intolerância a lactose (ou outros carboidratos), as fezes podem ser rastreadas para carboidratos mal absorvidos, testando o pH fecal, que diminui com a má absorção de carboidratos como resultado da formação de ácidos gordurosos voláteis. Deve-se lembrar que o pH fecal normalmente será menor (5.0-5.5) em lactentes em comparação com crianças e adolescentes mais velhos devido à sobrecarga fisiológica de lactose em suas dietas, o que, por sua vez, ajuda a favorecer o crescimento de *Lactobacillus sp.* no cólon. As substâncias redutoras fecais também podem ser medidas e tornar-se positivas pela excreção de um açúcar redutor nas fezes. Os açúcares de redução incluem lactose, glicose, frutose e galactose, mas não sacarose (HEYMAN, 2006).

- **Teste de Tolerância oral à lactose**

O teste de tolerância oral à lactose (TTOL) é um teste indireto minimamente invasivo, que consiste na determinação dos níveis de glicose no sangue dos pacientes em jejum de 8 a 10 horas, em intervalos predefinidos (linha de base, 30, 60 e 120 min) após a administração de uma carga oral de lactose pura na dose de 2g/Kg do paciente, sem exceder a dose máxima de 50g. Recentemente, foi demonstrado que o teste pode ser encurtado para 60 minutos sem afetar a sua eficácia de diagnóstico, com as consequentes poupanças económicas, e mesmo a 30 min, com o mínimo de alterações na capacidade de diagnóstico (que afetam apenas 2,2% dos

pacientes). Considera-se positivo o teste quando o aumento dos níveis de glicose no sangue após a administração da sobrecarga não exceder 20 mg/dl (1,11 mmol/l), a partir da linha de base, em nenhuma das determinações. Como principais limitações do teste, destacam-se a sua baixa viabilidade em pacientes diabéticos e o tempo de esvaziamento gástrico. Nos adultos, a sensibilidade e a especificidade situam-se entre 75 e 96%. Esta grande variabilidade na performance de diagnóstico encontrada na literatura é devido à falta de homogeneidade ao ser realizado nos diferentes laboratórios. O conceito de teste TTOL difere na sua realização desde as amostras de extração (capilares ou venosas), como pontos de corte para diagnóstico (1, 1,11 ou 1,39 incluído mmol / L), dose de lactose (25 ou 50 g), os tempos de determinação para a coleta (30, 45, 60, 90 ou 120 min). No entanto, em qualquer caso, o TTOL continua a ser um teste eficaz para avaliar a situação de IL, econômico e prontamente disponíveis em qualquer nível básico centro de saúde não está claro (JIMENÉZ & SUAREZ, 2017).

Os dados obtidos das coletas de sangue são classificados em três categorias de acordo com Kerpel-Fronius et al.:

- a) Não absorvedor (intolerante à lactose): quando o aumento da glicemia em qualquer período não ultrapassar 20 mg/dl;
- b) Limítrofe (mal absorvedor de lactose): quando o aumento variar entre 20 e 34 mg/dl;
- c) Bom absorvedor (normalidade): quando o aumento ultrapassar 34 mg/dl;

- **Teste de tolerância à lactose com etanol**

Este teste consiste na concentração de galactose no sangue após uma sobrecarga de lactose. É realizada apenas uma coleta de sangue após 40 minutos da ingestão de lactose. A galactose também pode ser medida na urina. No entanto, deve-se administrar etanol (150mg/kg) para inibir o rápido metabolismo hepático da galactose, o que limita a utilização deste teste (AROLA *et al.*, 1988).

- **Teste respiratório com ^{13}C – lactose**

O teste respiratório com lactose ^{13}C e H_2 mede a expiração do $^{13}\text{CO}_2$ como resultado da digestão da lactose, além de H_2 , possuindo uma melhor sensibilidade e especificidade do que o teste padrão de THE. A excreção cumulativa do $^{13}\text{CO}_2$ 4 horas após a ingestão de ^{13}C -lactose é medida através de espectrometria e é utilizada para o diagnóstico da má absorção de lactose. A necessidade de equipamento de alto custo torna esse exame de pouca prática clínica. O teste foi validado anteriormente quando comparado com atividade de lactase na biópsia jejunal (HOUBEN et al, 2015)

- **Teste respiratório com ^{14}C -lactose**

O teste envolve a administração de lactose marcada com ^{14}C e reflete a atividade da lactase e a subsequente absorção e metabolismo da glicose. A lactase presente no intestino age sobre o substrato ^{14}C -lactose, com a liberação de $^{14}\text{CO}_2$. A porcentagem de $^{14}\text{CO}_2$ excretada na primeira hora após a administração de ^{14}C -lactose discrimina os absorvedores dos não absorvedores de lactose. Porém, enzimas bacterianas podem converter ^{14}C -lactose em $^{14}\text{CO}_2$. Neste caso, quando a lactose não absorvida chegar ao cólon, haverá produção de $^{14}\text{CO}_2$, ocasionando falsos resultados. Além disso, distúrbios do metabolismo da glicose também podem interferir no resultado do exame. Esta técnica envolve exposição a uma substância radioativa e não é mais recomendada, uma vez que existem outros métodos diagnósticos mais seguros (BULHÕES, 2006).

- **Teste de hidrogênio expirado**

O *Teste de Hidrogênio Expirado (THE)* detecta no ar exalado o hidrogênio produzido pela fermentação bacteriana da lactose que escapou absorção completa no intestino

delgado. Considera-se patológica quando o aumento dos níveis de hidrogênio superior a 20 ppm em relação aos valores da linha de base. Representa o método indireto mais amplamente utilizado para o diagnóstico de IL, porque é viável, barato e não-invasivo, com sensibilidade e especificidade que variam entre 80-100% e 70-100%, respectivamente. Tal como no TTOL, pode fornecer um valor clínico por expor o doente a uma sobrecarga de lactose. Como limitações do método, temos o tempo de 240 min para completar o exame, sua indisponibilidade em muitos centros, além da possibilidade de falsos negativos. Estes podem ocorrer devido à incapacidade da flora intestinal em produzir H_2 após a ingestão de hidratos de carbono não absorvível ou se foi feito uso recente de antibióticos. Já os falsos positivos se devem ao crescimento excessivo de bactérias no intestino. Atualmente, é feita a medição conjunta de H_2 e CH_4 no ar exalado, para evitar falsos negativos resultantes da existência de uma flora intestinal não produtora H_2 metanogênico. Esse método de diagnóstico é bom, devido a não necessitar da coleta de sangue, tendo um papel-chave na população pediátrica e em doentes com fobia de punção venosa, mas com as desvantagens descritas acima (essencialmente um tempo de elevado realização) (JIMENÉZ & SUAREZ, 2017).

Alguns fatores podem interferir na eliminação do hidrogênio pelo ar expirado, gerando resultados falso-positivo ou falso-negativo. Por isso um gastroenterologista deve ser consultado para interpretar os resultados. Dentre estes fatores, inclui-se o uso recente de antimicrobianos (altera a flora bacteriana intestinal), ausência de flora bacteriana não fermentativa (ocorre em 10% a 15% da população), supercrescimento bacteriano no intestino delgado, alterações de motilidade intestinal, ingestão de dieta com alto teor de fibras previamente à realização do teste (TUMAS & CARDOSO, 2007).

Segundo HOUBEN et al (2015), não há consenso sobre o procedimento ideal para realizar um teste de hidrogênio expirado, relativo à dose administrada de lactose (20-50 g de lactose), intervalo de amostragem (15, 30 ou 60 min), duração do teste (2-5h) e critérios para um teste positivo (aumento de 10 ou 20 ppm em relação à linha de base). Da mesma forma, não há consenso sobre a recomendação de se medir o CH_4 excretado na expiração, além de H_2 . O THE exhibe uma alta especificidade (89% - 97,6%), enquanto que uma sensibilidade média de 77,5% foi relatada.

- **Biópsia intestinal e medida da atividade da lactase**

O teste da atividade da lactase em biópsias mucosas do duodeno é considerado como o padrão de referência para a deficiência de lactase primária e secundária (DENG, 2015).

A realização da biópsia intestinal propicia a dosagem bioquímica da atividade da enzima ou a dosagem semiquantitativa através da histoquímica na mucosa intestinal. A principal desvantagem é que ambos os métodos dependem da realização de biópsia intestinal, o que pode limitar o procedimento, principalmente em crianças. Outra desvantagem decorre de o procedimento revelar a atividade da lactase em um único ponto e não o total da atividade no intestino. Embora essa atividade não seja uniforme ao longo do intestino a dosagem da mesma, ao nível do ligamento de Treitz, parece identificar, com certa eficácia, os indivíduos com e sem deficiência de lactase (ARROYO, 2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARROYO M. A. S., **Perspectivas para triagem genética da intolerância à lactose: Rastreamento do polimorfismo – 13910 C/T, no gene MCM6, em neonatos**, 2010, Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

BARBOSA, C.; ANDREAZZI, M. **Intolerância à lactose e suas consequências no metabolismo do cálcio**, Revista Saúde e Pesquisa, v. 4, n. 1, p. 81-86, jan./abr. 2011.

BACELAR JÚNIOR A. J.; KASHIWABARA T. G. B.; NAKOAKA V. Y. E. S. **Intolerância à lactose – Revisão Literatura**, Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, Vol.4,n.4,pp.38-42, 2013.

BULHÕES, A. C. DA, **Análise molecular do gene da lactase-florizina hidrolase em indivíduos intolerantes a lactose**. Porto alegre, 2006. Dissertação (Monografia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

DENG Y. et al. **Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management**, Nutrients 2015, 7(9), 8020-8035.

HARTWIG F. P. **Intolerância à lactose: prevalência, determinantes e associação com consumo de laticínios e osteoporose**, Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós graduação em epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2014.

HEYMAN, M. B., **Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents**, American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Pediatrics 2006; 118:1279-1286.

HOUBEN, E. et al, **Additional Value of CH₄ Measurement in a Combined ¹³C/H₂ Lactose Malabsorption Breath Test: A Retrospective Analysis**. *Nutrients* 2015, 7, 7469-7485.

JIMENÉZ J. L. D.; SUÁREZ A. F. **Diagnóstico de la intolerancia a la lactosa** *Medicina Clínica*, Volume 148, Issue 6, Pages 262-264, 2017

LOMER M. C. E.; PARKES G.C; SANDERSON J. D. et al. **Review article: lactose intolerance in clinical practice – myth sand realities**. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 ;27:93-103.

MATTAR R.; MAZO D.F.C. **Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular**, Rev Assoc Med Bras 2010; 56(2): 230-6.

MISSELWITZ B. et al, **Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment**, United European Gastroenterology Journal, 2013, Vol 1, Issue 3, pp. 151 – 159.

OLIVEIRA V. C. D., **Alergia à proteína do leite de vaca e intolerância à lactose: abordagem nutricional, pesquisa qualitativa e percepções dos profissionais da área de saúde**, 2013, Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia do Leite e Derivados) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora.

ROCHA L.C.; SILVA C. **Intolerância à Lactose: conduta nutricional no cuidado de crianças na primeira infância**, 2012, 11 F. (Pós-graduação lato sensu em nutrição clínica), Universidade regional do noroeste do estado do rio grande do sul, Ijuí – Rio Grande do Sul, 2012.

SHAUKAT A. et al., **Systematic review: Effective management strategies for lactose intolerance**. Ann. Intern. Med. 2010, 152, 797–803.

SILANIKOVE N.; LEITNER R.G.; MERIN U. **The Interrelationships between Lactose Intolerance and the Modern Dairy Industry: Global Perspectives in Evolutional and Historical Backgrounds**, Nutrients 2015, 7 (9).

SZILAGYI, A. **Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationships between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases**, Nutrients 2015, 7(8), 6751-6779.

TUMAS R.; CARDOSO A. L., **Como conceituar, diagnosticar e tratar a intolerância à lactose**, Revista Clínica e terapêutica. Edição: Fev 2008(34) 1.

II NORMAS DE PUBLICAÇÃO

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- Escopo e política
- Forma e preparação de manuscritos
- Envio de manuscritos

Escopo e política

Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil (RBSMI) é uma publicação trimestral (março, junho, setembro e dezembro) cuja missão é a divulgação de artigos científicos englobando o campo da saúde materno-infantil. As contribuições devem abordar os diferentes aspectos da saúde materna, saúde da mulher e saúde da criança, contemplando seus múltiplos determinantes epidemiológicos, clínicos e cirúrgicos. Os trabalhos são publicados em português e em inglês. No caso de aceitação do trabalho para publicação, solicitamos que os manuscritos escritos em português sejam remetidos também em inglês. A avaliação e seleção dos manuscritos baseia-se no princípio da avaliação pelos pares. Para a submissão, avaliação e publicação dos artigos não há cobrança de taxas

Direitos autorais

A Revista adota a licença CC-BY do Sistema Creative Commons sendo possível cópia e reprodução em qualquer formato, bem como remixar, transformar e criar a partir do material para qualquer fim, mesmo que comercial, sem necessidade de autorização, desde que citada a fonte. Os manuscritos submetidos deverão ser acompanhados da Declaração de Transferência dos Direitos Autorais, assinada pelos autores (modelo). Os conceitos emitidos nos artigos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Aspectos Éticos

1. Ética

A Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2000 deve ser respeitada. Serão exigidos, para os artigos brasileiros, a Declaração de Aprovação do Comitê de Ética conforme as diretrizes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e, para os artigos do exterior, a Declaração de Aprovação do Comitê de Ética do local onde a pesquisa tiver sido

realizada. A fim de conduzir a publicação conforme os padrões éticos da comunicação científica, a Revista adota o sistema *Ithenticate* para identificação de plágio

2. Conflitos de interesse

Ao submeter o manuscrito os autores devem informar sobre a existência de conflitos de interesse que potencialmente possam influenciar o trabalho.

Crítérios para aprovação e publicação de artigo

Além da observação das condições éticas da pesquisa, a seleção de um manuscrito levará em consideração a sua originalidade, prioridade e oportunidade. O *rationale* deve ser exposto com clareza exigindo-se conhecimento da literatura relevante e adequada definição do problema estudado. O manuscrito deve ser escrito de modo compreensível mesmo ao leitor não especialista na área coberta pelo escopo da Revista. A primeira etapa de avaliação é realizada pelos Editores Associados. Dois revisores externos, indicados por estes, serão consultados para avaliação do mérito científico no manuscrito. No caso de discordância entre eles, será solicitada a opinião de um terceiro revisor. A partir de seus pareceres e do julgamento dos Editores Associados e Editor Executivo, o manuscrito receberá uma das seguintes classificações: 1) aceito; 2) recomendado, mas com alterações; 3) não recomendado para publicação. Na classificação 2 os pareceres serão enviados ao(s) autor(es), que terão oportunidade de revisão e reenvio à Revista acompanhados de carta-resposta discriminando os itens que tenham sido sugeridos pelos revisores e a modificação realizada; na condição 3, o manuscrito será devolvido ao(s) autor(es); no caso de aceite, o artigo será publicado de acordo com o fluxo dos manuscritos e o cronograma editorial da Revista. Após aceite o trabalho, caso existam pequenas inadequações, ambiguidades ou falta de clareza, pontuais do texto, os Editores Associados e Executivo se reservam o direito de corrigi-los para uniformidade do estilo da Revista. Revisores de idioma corrigirão erros eventuais de linguagem. Antes da publicação do artigo a prova do manuscrito será submetida ao(s) autor(es) para conferência e aprovação definitiva.

Seções da Revista

Editorial escrito por um ou mais Editores ou a convite do Editor Chefe ou do Editor Executivo.

Revisão avaliação descritiva e analítica de um tema, tendo como suporte a literatura relevante, devendo levar em conta as relações, a interpretação e a crítica dos estudos analisados bem como

sugestões para novos estudos relativos ao assunto. Pode ser do tipo: narrativa ou sistemática, podendo esta última, incluir meta-análise. As revisões narrativas só serão aceitas a convite dos Editores. As revisões devem se limitar a 6.000 palavras e até 60 referências.

Artigos Originais divulgam resultados de pesquisas inéditas e devem procurar oferecer qualidade metodológica suficiente para permitir a sua reprodução. Para os artigos originais recomenda-se seguir a estrutura convencional, conforme as seguintes seções: *Introdução*: onde se apresenta a relevância do tema, as hipóteses iniciais, a questão da pesquisa e sua justificativa quanto ao objetivo, que deve ser claro e breve; *Métodos*: descrevem a população estudada, os critérios de seleção inclusão e exclusão da amostra, definem as variáveis utilizadas e informam a maneira que permite a reprodutividade do estudo, em relação a procedimentos técnicos e instrumentos utilizados. Os trabalhos quantitativos devem informar a análise estatística utilizada. *Resultados*: devem ser apresentados de forma concisa, clara e objetiva, em sequência lógica e apoiados nas ilustrações como: tabelas e figuras (gráficos, desenhos, fotografias); *Discussão*: interpreta os resultados obtidos verificando a sua compatibilidade com os citados na literatura, ressaltando aspectos novos e importantes e vinculando as conclusões aos objetivos do estudo. Aceitam-se outros formatos de artigos originais, quando pertinente, de acordo com a natureza do trabalho.

Forma e preparação de manuscritos

Os manuscritos deverão ter no máximo 5.000 palavras, e as tabelas e figuras devem ser no máximo cinco no total; recomenda-se citar até 30 referências bibliográficas. No caso de ensaio clínico controlado e randomizado os autores devem indicar o número de registro do mesmo conforme o CONSORT.

Notas de Pesquisa relatos concisos sobre resultados preliminares de pesquisa, com 1.500 palavras, no máximo duas tabelas e figuras no total, com até 10 referências. **Relato de Caso/Série de Casos** casos raros e inusitados. A estrutura deve seguir: Introdução, Descrição e Discussão. O limite de palavras é 2.000 e até 10 referências. Podem incluir até duas figuras.

Informes Técnico-Institucionais referem-se a informações relevantes de centros de pesquisa de suas atividades científicas e organizacionais. Deverão ter estrutura similar a uma Revisão. Por outro lado podem ser feitas, a critério do autor, citações no texto e suas respectivas

referências ao final. O limite de palavras é de 5.000 e até 30 referências. **Ponto de Vista** opinião qualificada sobre saúde materno-infantil (a convite dos editores).

Resenhas crítica de livro publicado e impresso nos últimos dois anos ou em redes de comunicação *on line* (máximo 1.500 palavras). **Cartas** crítica a trabalhos publicados recentemente na Revista, com o máximo de 600 palavras.

Artigos Especiais textos cuja temática seja considerada de relevância pelos Editores e que não se enquadrem nas categorias acima mencionadas. O limite de palavras é de 7.000 e até 30 referências.

Notas

1. Em todos os tipos de arquivo a contagem do número de palavras exclui resumos, tabelas, figuras e referências;
2. Por ocasião da submissão os autores devem informar o número de palavras do manuscrito.

Os manuscritos deverão ser escritos em português ou inglês, digitados no programa Microsoft Word for Windows, em fonte Times New Roman, tamanho 12, espaço duplo.

Estrutura do manuscrito

Identificação título do trabalho: em português e em inglês, nome e endereço completo dos autores e respectivas instituições; indicação do autor responsável pela troca de correspondência; fontes de auxílio: citar o nome da agência financiadora, o tipo de auxílio recebido, e conflito de interesse.

Resumos deverão ter no máximo 210 palavras e serem escritos em português e em inglês. Para os Artigos Originais, Notas de Pesquisa e Artigos de Revisão Sistemática os resumos devem ser estruturados em: *Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusões*. No Relato de Caso/Série de Casos devem ser estruturados em: *Introdução, Descrição, Discussão*. Nos artigos de Revisão Sistemática os resumos deverão ser estruturados em: *Objetivos, Métodos* (fonte de dados, período, descritores, seleção dos estudos), *Resultados, Conclusões*. Para o Informe Técnico-Institucionais e Artigos Especiais o resumo não é estruturado.

Palavras-chave para identificar o conteúdo dos trabalhos os resumos deverão ser acompanhados de três a seis palavras-chave em português e em inglês, utilizando-se os

Descritores em Ciências da Saúde (DECS) da Metodologia LILACS, e o seu correspondente em inglês o Medical Subject Headings (MESH) do MEDLINE, adequando os termos designados pelos autores a estes vocabulários.

Ilustrações as tabelas e figuras somente em branco e preto ou em escalas de cinza (gráficos, desenhos, mapas, fotografias) deverão ser inseridas após a seção de Referências. Os gráficos deverão ser bidimensionais.

Agradecimentos à colaboração de pessoas, ao auxílio técnico e ao apoio econômico e material, especificando a natureza do apoio.

Referências devem ser organizadas na ordem em que são citadas no texto e numeradas consecutivamente; não devem ultrapassar o número estipulado em cada seção conforme a presente Instruções aos Autores. A Revista adota as normas do International Committee of Medical Journals Editors - ICMJE (Grupo de Vancouver), com algumas alterações; siga o formato dos exemplos:

Artigo **de** **revista**
 Bergmann GG, Bergmann MLA, Hallal PC. Independent and combined associations of cardiorespiratory fitness and fatness with cardiovascular risk factors in Brazilian youth. *J Phys Act Health*. 2014; 11 (2): 375-83.

Livro Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 9 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993.

Editor, Organizador, Compilador Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Capítulo de livro Timmermans PBM. Centrally acting hipotensive drugs. In: Van Zwieten PA, editor. Pharmacology of anti hypertensive drugs. Amsterdam: Elsevier; 1984. p. 102-53.

Congresso considerado no todo Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992.

Trabalho apresentado em eventos Bengtson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O,

editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5

Dissertação e Tese Pedrosa JIS. Ação dos autores institucionais na organização da saúde pública no Piauí: espaço e movimento [dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 1997.

Diniz AS. Aspectos clínicos, subclínicos e epidemiológicos da hipovitaminose A no Estado da Paraíba [tese]. Recife: Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 1997.

Documento em formato eletrônico – Artigo de revista

Neuman NA. Multimistura de farelos não combate a anemia. J Pastoral Criança [periódico on line]. 2005 [acesso em 26 jun 2006]. 104: 14p. Disponível em: www.pastoraldacrianca.org.br/105/pag14/pdf

Envio de manuscritos

A submissão *on line* é feita, exclusivamente, através do Sistema de gerenciamento de artigos: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbsmi-scielo>

Deve-se verificar o cumprimento das normas de publicação da RBSMI conforme itens de apresentação e estrutura dos artigos segundo às seções da Revista.

Por ocasião da submissão do manuscrito os autores devem encaminhar a aprovação do Comitê de Ética da Instituição, a Declaração de Transferência dos Direitos Autorais, assinada por todos os autores. Os autores devem também informar que o manuscrito não está sendo submetido a outro periódico.

Disponibilidade da RBSMI

A revista é *open and free access*, não havendo portanto, necessidade de assinatura para sua leitura e *download*, bem como para copia e disseminação com propósitos educacionais.

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP
Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil - Secretaria Executiva Rua dos Coelhos, 300 Boa
Vista

Recife, PE, Brasil CEP: 50.070-550 Tel / Fax: +55 +81 2122.4141

E-mail: revista@imip.org.br Site: www.imip.org.br/rbsmi

III ARTIGO ORIGINAL

TÍTULO:

Frequência de Intolerância à Lactose e sua Apresentação Clínica em Pacientes do Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Frequency of Lactose Intolerance and its Clinical Presentation in Patients of the Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic of the University Hospital of the Federal University of Sergipe

AUTORES:

Eduardo Silva Farias¹

Emanoel Messias Costa¹

FILIAÇÃO INSTITUCIONAL

Departamento de medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

AUTOR CORRESPONDENTE

Eduardo Silva Farias

Rua José Pereira da Silva, 74

Bairro Luzia, Aracaju – SE

CEP: 49045 – 773

Tel: (79) 3024 – 1772

e-mail: edudu9022@gmail.com

FONTE DE AUXÍLIO À PESQUISA

Recursos dos próprios autores

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há

RESUMO

OBJETIVO: Descrever as manifestações clínicas mais comuns dos pacientes diagnosticados laboratorialmente com intolerância à lactose (IL), a idade de início dos sintomas, as gastroenteropatias associadas e se há relação entre as manifestações de IL e o sexo do paciente ou sua faixa etária.

MÉTODOS: Estudo descritivo, observacional, retrospectivo, documental por análise de prontuários de pacientes com sintomas sugestivos de IL que realizaram o Teste de Tolerância Oral à Lactose (TTOL).

RESULTADOS: 23 pacientes foram incluídos na pesquisa, os quais apresentavam dor abdominal (18), diarreia (15), vômitos (11), baixo ganho pondero estatural (3), distensão abdominal (13), dermatite perianal (4), perda de peso (3) e flatulência (3). O TTOL foi positivo para 60,9% (14) dos pacientes, sendo 8 do sexo feminino e 6 do sexo masculino. Os sintomas de intolerância à lactose relacionados com a positividade do teste foram: dor abdominal (78,6%), distensão abdominal (57,1%), diarreia (64,3%), vômitos (46,8%), dermatite perianal (28,6%), perda de peso (21,4%). Os 14 pacientes com teste positivo tinham doença de base: parasitose (6), alergia alimentar (2), doença do refluxo gastresofágico (1), colite crônica (1), síndrome polipose juvenil (1). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as manifestações clínicas e o sexo ou a idade dos pacientes.

CONCLUSÃO: Metade dos pacientes iniciou os sintomas de intolerância à lactose até os 4 anos de vida e as principais manifestações clínicas foram dor abdominal, diarreia, distensão abdominal e vômitos.

Palavras Chaves: intolerância à lactose, carboidrato, hipolactasia, lactase

ABSTRACT

OBJECTIVE: To describe the most common clinical manifestations of laboratory-diagnosed patients with lactose intolerance (IL), age at onset of symptoms, associated gastroenteropathy, and whether there is a relationship between the manifestations of IL and the gender of the patient or his or her age group.

METHODS: This was a descriptive, observational, retrospective, documentary study by the medical records of patients with symptoms suggestive of IL who underwent the Oral Tolerance Lactose Test (TTOL).

RESULTS: 23 patients were included in the study, with abdominal pain (18), diarrhea (15), vomiting (11), low stature weight gain (3), abdominal distension (13), perianal dermatitis (4), weight (3) and flatulence (3). The TTOL was positive for 60.9% (14) of the patients, being 8 females and 6 males. The symptoms of lactose intolerance related to test positivity were abdominal pain (78.6%), abdominal distension (57.1%), diarrhea (64.3%), vomiting (46.8%), perianal dermatitis (28.6%), weight loss (21.4%). The 14 patients with positive test had baseline disease: parasitism (6), food allergy (2), gastroesophageal reflux disease (1), chronic colitis (1), juvenile polyposis syndrome (1). No statistically significant differences were observed between the clinical manifestations and the sex or age of the patients.

CONCLUSION: Half of the patients started the symptoms of lactose intolerance up to 4 years of age and the main clinical manifestations were abdominal pain, diarrhea, abdominal distension and vomiting.

Keywords: lactose intolerance, carbohydrate, hypolactasia, lactase

INTRODUÇÃO

A intolerância á lactose (IL) é uma afecção da mucosa intestinal que a incapacita a digerir a lactose devido a deficiência de uma enzima denominada lactase ($\beta - D Galactosidase$). Os carboidratos constituem a principal fonte calórica para os seres humanos. A intolerância a esses elementos, considerados importantes ao metabolismo, repercute em alterações nutricionais decisivas, trazendo, conseqüentemente, alterações para o desenvolvimento físico dos indivíduos¹.

A incidência de intolerância à lactose aumenta com a idade após o desmame. Já a idade e prevalência da deficiência de lactase depende da origem étnica².

A hipolactasia ou deficiência de lactase pode ser classificada em três tipos: primária, secundária e congênita. A hipolactasia primária tipo adulto ou deficiência em lactase persistente ocorre na maior parte dos seres humanos e é atribuída à ausência absoluta de lactase. Esta é a causa mais comum de má absorção e intolerância à lactose no mundo. A hipolactasia secundária ocorre por danos a mucosa do intestino delgado, causado por uma condição patológica subjacente. A hipolactasia secundária está relacionada a muitas doenças intestinais, enteropatias, como doença celíaca, doença de Crohn, infecções agudas e desnutrição grave. Após a resolução e regeneração do intestino delgado e sua superfície em escova, a lactase é restaurada. A coexistência de má absorção de lactose e as mencionadas doenças gastrointestinais é clara. Ocorrendo em qualquer idade, sendo mais comum na infância^{2,3}. A deficiência congênita em lactase é extremamente rara e foram publicados apenas relatos ocasionais de casos clínicos.

A dieta rica em lactose nos países ocidentais pode causar sintomas em indivíduos com o fenótipo de deficiência de lactase persistente. As manifestações clínicas são diferentes entre os indivíduos, sendo que as perturbações digestivas variam desde um simples mal-estar até o impedimento das atividades normais. Queixas gastrointestinais típicas são diarreia, dor e distensão abdominal. O indivíduo apresenta aumento do peristaltismo dos músculos do intestino, resultando em vômito, ocorrendo comumente escoriação perianal^{4,5}. Uma ampla gama de problemas sistêmicos também tem sido associada à má absorção da lactose, incluindo doenças da pele, queixas reumatológicas, fadiga crônica e falta de crescimento em crianças⁵.

Em Joinville (SC), Pereira Filho e Furlan (2004)⁶, estudaram 1.088 resultados de indivíduos encaminhados a um laboratório para realização do teste de tolerância oral à lactose, dos quais 480 (44,11%) foram diagnosticados como intolerantes à lactose, sendo a maior incidência em crianças de 0 a 10 anos com 23,71%, ocorrendo uma diminuição da incidência à partir dos 40 anos, expressando o menor percentual depois dos 60 anos com 6,71% (73 casos).

Existem diferentes métodos para o diagnóstico da intolerância à lactose, como determinação da atividade da lactase por biópsia jejunal, teste de tolerância oral à lactose (TTOL), teste do hidrogênio expirado (THE), análise do pH fecal, estudos genéticos e inquéritos de sintomas após a ingestão de lactose. No momento nenhum teste é considerado "padrão ouro" para o diagnóstico da intolerância à lactose. Foi proposta a medição da *atividade da lactase em biópsia jejunal*, no entanto, é muito agressivo para o estudo da doença e resultados do teste podem ser influenciadas por uma distribuição desigual da atividade da lactase ao longo da mucosa do intestino delgado⁷.

O tratamento da IL, quando está bem claro o diagnóstico, tem como característica principal a retirada da lactose da dieta e dos seus derivados. No entanto, o leite de vaca e seus derivados constituem as fontes mais ricas em cálcio e a presença da lactose aumenta o

percentual de absorção desse mineral. Durante o primeiro ano de vida, a taxa de deposição de cálcio em relação ao tamanho do corpo é mais alta que em qualquer outro período da vida. O acréscimo de cálcio continua durante toda a infância. Entre as idades de 9 e 17 anos, aproximadamente 45% do esqueleto adulto é adquirido. Isso representa um ganho em massa óssea de cerca de 7 a 8% ao ano⁸.

O presente estudo tem como objetivo descrever as manifestações clínicas mais comuns dos pacientes diagnosticados laboratorialmente com IL, bem como a idade de início dos sintomas, as principais gastroenteropatias associadas e se há relação entre as manifestações de IL e o sexo do paciente ou sua faixa etária.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, retrospectivo, documental. A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS), na cidade de Aracaju, Estado de Sergipe. A coleta de dados foi realizada no período de maio a agosto de 2017.

Foram incluídos no estudo os pacientes atendidos naquele ambulatório no período de janeiro de 2015 a julho de 2017, com manifestações clínicas características de intolerância à lactose e que realizaram o teste de tolerância oral à lactose (TTOL). Foram excluídos os pacientes em cujos prontuários não foram encontrados os resultados dos exames citados acima ou os quais continham informações incompletas.

O instrumento de coleta de dados utilizado foi um protocolo de estudo padronizado que abordava a idade do início dos sintomas, o sexo do paciente, a presença de manifestações clínicas sugestivas de intolerância à lactose (diarreia, distensão abdominal, dor abdominal, vômitos, dermatite perianal, flatulência, perda de peso e baixo ganho pondero estatural), diagnósticos associados e a resolução dos sintomas ao longo do acompanhamento ambulatorial. Os dados foram coletados em prontuários de pacientes atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Não houve contato direto com os pacientes ou seus responsáveis.

O projeto de estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, sendo aprovado com o C.A.A.E nº 71403417.4.0000.5546.

O método diagnóstico de Teste de Tolerância oral à lactose consiste em verificar a concentração de glicose no sangue dos pacientes em jejum de 8 a 10 horas e nas novas amostras de sangue colhidas de 15, 30 e 60 minutos após a administração oral de lactose pura na dose de 2g/Kg do paciente, sem exceder a dose máxima de 50g. O paciente será classificado como portador de hipolactasia quando o aumento da glicemia em qualquer período não ultrapassar 20 mg / dl em relação a glicemia de jejum nos dados obtidos das coletas de sangue colhidas de 15, 30 e 60 minutos após a administração oral de lactose.

O resultado da variável quantitativa foi descrito através de medida de dispersão (quartis), média e desvio padrão. Os resultados das variáveis categóricas foram expressos por percentuais e ilustradas com uso de tabelas. Para medidas de associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher. Considerou-se como diferença significativa um valor de “p” inferior a 0,05.

Para a análise estatística dos dados obtidos, utilizou-se o programa *SPSS Statistics Versão 22.0* para Windows.

RESULTADOS

Foram analisados 351 prontuários. Destes, foram encontrados 50 pacientes que apresentavam queixas características de intolerância à lactose, sendo que em apenas 23 pacientes foi realizado o teste de tolerância oral a lactose, os quais foram incluídos no estudo. Entre estes pacientes, 10 (43,5%) foram do sexo masculino e 13 (56,5%) do sexo feminino. A idade mínima observada foi de 3 meses e a máxima, 12 anos.

A frequência relativa das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo estão representadas na tabela 1, tendo destaque para dor abdominal, diarreia, distensão abdominal e vômitos.

O resultado TTOL foi positivo em 14 (60,9%) dos 23 pacientes. Entre os 14 pacientes com diagnóstico laboratorial de IL, 6 (42,9%) eram do sexo masculino e 8 (57,1%), do sexo feminino.

As manifestações clínicas com maior frequência nos pacientes com TTOL positivo foram dor abdominal, distensão abdominal, diarreia e vômitos. Em 50% dos pacientes em que foi confirmada a IL, as manifestações clínicas começaram até os 4 anos de idade. Já em 25% deles, as manifestações começaram após os 7 anos. A menor idade do início das queixas foi de 3 meses.

Analisando as manifestações clínicas dos pacientes com diagnóstico laboratorial positivo para IL separados em menores de 5 anos e maiores ou igual a 5 anos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (tabela 3). Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o sexo dos pacientes e as manifestações clínicas apresentadas (tabela 4).

Em relação aos diagnósticos associados dos pacientes com TTOL positivo, 11 apresentavam outras gastroenteropatias, sendo a mais freqüente a parasitose intestinal, seguida por alergia alimentar, conforme tabela 5.

DISCUSSÃO

O TTOL tem uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 96%. Mesmo sendo um exame simples, sua sensibilidade e especificidade são questionadas, devido ao fato de haver uma variação na taxa do esvaziamento gástrico e do metabolismo da glicose.

Nosso estudo avaliou a prevalência de intolerância à lactose na faixa etária pediátrica através do TTOL em pacientes do ambulatório de gastroenterologia pediátrica da UFS. Existem poucas publicações brasileiras sobre IL em crianças. Destas, a maioria não relata a frequência das manifestações clínicas sugestivas de IL apresentadas pelos pacientes na primeira consulta médica.

Preto et al⁹. realizaram um estudo avaliando a prevalência de má absorção de lactose através do teste do hidrogênio expirado, com a utilização de 250 ml de leite de vaca integral em duas escolas públicas do município de Porto Alegre. Foram incluídos neste estudo 225 alunos sendo classificados segundo a cor da pele (brancos e não-brancos), e a faixa etária (8 a 12 e 13 a 18 anos). A prevalência de má absorção de doses fisiológicas de lactose em crianças e adolescentes de 8 a 18 anos, encontrada neste estudo, foi de 8,4%. Considerando as duas faixas etárias em que a amostra foi dividida, a prevalência foi de 10,5% dos 8 aos 12 anos, e de 4,9% dos 13 aos 18 anos. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre IL e cor da pele do aluno. Neste estudo não foram relatadas as manifestações clínicas sugestivas de IL. Em relação a idade da prevalência dos sintomas de IL, este estudo apresentou uma amostra pouco diversificada de faixa etária pediátrica. No entanto, em nosso estudo foi observado também o aumento da frequência de IL na faixas etárias de escolares e adolescentes.

Ponte¹⁰ realizou um estudo transversal no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), com 119 pacientes com fenótipo positivo para IL e que realizaram o TTOL e genotipagem do gene da florizina-lactasehidrolase (LPH). Observou-se que a maioria dos

pacientes eram do sexo feminino, 54,6% (65 casos) e da faixa etária de 46-55 anos, 26,5% (32 casos). Os sintomas mais frequentes nos pacientes com IL foram: flatulência, 81,4% (44 casos); distensão abdominal, 68,5% (37 casos); borborigmo, 59,3% (32 casos); e diarreia, 46,3% (25 casos)¹⁰. Na Alemanha, Schiffneret al.¹¹ conduziram um estudo em uma série de casos, com um total de 6.758 registros de casos processados e analisados. Dos 6.758 conjuntos de dados de pacientes utilizados, 27% (n = 1.844) compreendiam homens e 73% (n = 4.914) mulheres, com idade média de 45 anos. As queixas mais comuns de pacientes com IL foram dor abdominal (34,5%), vômitos (14%) e distensão abdominal (10,4%). O que foi mais marcante neste estudo foi a correlação fortemente significativa entre os diagnósticos de IL e síndrome do intestino irritável. Estudos anteriores indicam que os pacientes que sofrem dos sintomas acima mencionados geralmente são erroneamente diagnosticados com síndrome do intestino irritável. Em nossa casuística, analisamos apenas pacientes da faixa etária pediátrica estudo cujos dados, onde observamos uma maior frequência no sexo feminino (57,1%). Observamos uma semelhança na frequência das manifestações clínicas entre a população adulta estudada por Schiffneret e a nossa amostra. Em nosso estudo, os sinais e sintomas de maior prevalência foram de dor abdominal (78,6%), diarreia (64,1%), distensão abdominal (57,1%) e vômitos (42,9%) conforme tabela 2.

Santos¹² realizou um estudo, cujo os dados foram obtidos a partir do sistema de registro de resultados de exames realizados por um laboratório selecionado para a pesquisa. Foram analisados os resultados do TTOL de 359 pacientes, dos quais 37,3% eram do sexo masculino e 62,7% do sexo feminino. Entre eles, 188 eram crianças, 10 eram adolescentes, 144 eram adultos e 17 eram idosos. A metodologia baseou-se na realização do TTOL. Dentre os resultados das 188 crianças analisadas, foi observado que 45,7% são intolerantes à lactose. Apesar deste estudo não segregar a idade dos pacientes abaixo da faixa etária adolescente, ele demonstrou uma elevada frequência de IL em crianças abaixo dos 10 anos, atendidas naquele.

Em nosso estudo observamos que 78,6% dos pacientes com diagnóstico laboratorial de IL eram menores de 10 anos.

Algumas limitações deste estudo merecem ser discutidas. O pequeno tamanho da amostra dificulta a interpretação dos resultados e pode ter limitado a detecção de diferenças nas comparações dos grupos. A dificuldade dos pacientes em realizar o TTOL pelo Sistema único de saúde (SUS) é outro fator importante que deve ser levado em consideração haja vista que um número considerável de pacientes foi excluído do estudo devido a não realização do TTOL ou THE. Ainda que os resultados devam ser interpretados com cautela, a escassez de dados brasileiros sobre IL, justificam a realização das análises já descritas. É relevante afirmar que com a metodologia utilizada, não é possível corrigir a participação das variáveis confundidoras.

Nesta amostra de pacientes, observamos que a metade dos pacientes iniciou os sintomas de intolerância à lactose até os 4 anos de vida e as principais manifestações clínicas foram dor abdominal, diarreia, distensão abdominal e vômitos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as manifestações clínicas e o sexo ou a idade dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Frye RE. Lactose intolerance. Clínica Fellow, Departamento de neurologia, Hospital de Crianças de Boston, Escola Médica de Havard, 2002.
2. Pawlowska K, Imlawska W, Iwanczak B. Prevalence of lactose malabsorption and lactose intolerance in pediatric patients with ulcerative gastrointestinal diseases, *Adv. ClinExpMed*, 2015, 24 (5): 863- 71
3. Parra PA, Furió CS, Arancibia AG. Breath test in children with suspected lactose intolerance. *Revista Chilena de Pediatría*, 2015; 82 (2): 80 – 85
4. Barreto RSM. Levantamento de casos de intolerância a lactose e alergias alimentares nas creches da afasc (dissertação). Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense; 2010.
5. Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H, Frito M, Vavricka, SR, Raposa, M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal*. 2013, 1 (3): 151 – 59
6. Pereira Filho D, Furlan SA. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo: experiência do Laboratório Dona Francisca, Joinville (SC). *Revista Saúde e Ambiente*. 2004, 5 (1): 24-30.
7. Domínguez - Jiménez JL, Fernández - Suárez A. Diagnosis of lactose intolerance. *Medicina Clínica*. 2017; 148 (6): 262 – 64
8. Barbosa CR, Andreazzi MA. Intolerância à lactose e suas consequências no metabolismo do cálcio. *Rev Saúde e Pesquisa*. 2011, 4 (1):81-86.

9. Pretto FM, Silveira TR, Menegaz V, Oliveira J. Má absorção de lactose em crianças e adolescentes: diagnóstico através do teste do hidrogênio expirado com o leite de vaca como substrato. *Jornal de Pediatria*. 2002; 78 (3): 213-18
10. Ponte PRL. Avaliação do teste químico no diagnóstico de intolerância à lactose e sua associação com polimorfismo genético em uma população de Fortaleza/CE (Dissertação). Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, 2012.
11. Schiffner R, Kostev K, Gothe H. Do patients with lactose intolerance exhibit more frequent comorbidities than patients without lactose intolerance? An analysis of routine data from German medical practices. *Ann Gastroenterol*. 2016; 29 (2): 174-79.
12. Santos KWP, Zanusso Júnior G. Análise da prevalência de portadores de intolerância à lactose por exames laboratoriais em Maringá-PR. *Revista UNINGÁ*. 2015; 45: 11-15

ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 – Dados gerais dos 23 pacientes incluídos no estudo

| Variável | n (%) |
|--|--------------|
| Sexo | |
| Masculino | 10 (43,55) |
| Feminino | 13 (56,5) |
| Faixa Etária | |
| Lactente (0 F 2) | 7 (30,4) |
| Pré - escolar (2 F 6) | 11 (47,8) |
| Escolar (6 F 10) | 2 (8,60) |
| Adolescente (10 F 19) | 3 (13,0) |
| Idade do Início dos Sintomas em anos* | 3,96 ± 3,35 |
| Manifestações Clínicas | |
| Dor Abdominal | 18 (78,3) |
| Diarreia | 15 (65,2) |
| Distensão Abdominal | 13 (56,5) |
| Vômito | 11 (47,8) |
| Dermatite Perianal | 4 (17,4) |
| Baixo Ganho Pondero – Estatural | 3 (13,0) |
| Perda de Peso | 3 (13,0) |
| Flatulência | 3 (13,0) |
| Resultado do TTOL | |
| Positivo | 14 (60,9) |
| Negativo | 9 (39,1) |

*Dados expressos como média ± desvio padrão

TABELA 2 – Manifestações clínicas entre pacientes com intolerância a lactose.

| Variável | n (%) |
|--|--------------|
| Manifestações Clínicas | |
| Dor abdominal | 11 (78,6) |
| Diarreia | 9 (64,3) |
| Distensão Abdominal | 8 (57,1) |
| Vômito | 6 (42,8) |
| Dermatite Perianal | 4 (28,6) |
| Baixo Ganho PoderosoEstatural | 2 (14,3) |
| Perda de Peso | 3 (21,4) |
| Flatulência | 2 (14,3) |
| Total | 14 (100) |
| Idade do início dos Sintomas em anos* | 4 (1,87; 7) |

*Dados expressos como mediana (P25;P75)

TABELA 3 – Manifestações clínicas dos pacientes com intolerância à lactose de acordo com a idade*

| Variável | < 5 anos n (%) | ≥ 5 anos n (%) | p** |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------|
| Manifestações Clínicas | | | |
| Dor abdominal | 5 (71,4) | 6 (85,7) | 1,000 |
| Diarreia | 4 (57,1) | 5 (71,4) | 1,000 |
| Distensão Abdominal | 6 (85,7) | 2 (28,5) | 0,103 |
| Vômito | 5 (71,4) | 1 (14,3) | 0,103 |
| Dermatite Perianal | 2 (28,5) | 2 (28,5) | 1,000 |
| Baixo Ganho PoderosoEstatural | 1 (14,3) | 1 (14,3) | 1,000 |
| Perda de Peso | 0 (0) | 3 (42,8) | 0,192 |
| Flatulência | 2 (28,5) | 0 (0) | 0,462 |

* Total de 14 pacientes positivos para intolerância à lactose

**Valor cálculo pelo Teste Exato de Fisher

TABELA 4 – Manifestações clínicas dos pacientes com intolerância à lactose de acordo com o sexo*

| Variável | Masculino n (%) | Feminino n (%) | p** |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------|
| Manifestações Clínicas | | | |
| Dor Abdominal | 4 (66,7) | 7 (87,5) | 0,559 |
| Diarreia | 4 (66,7) | 5 (62,5) | 1,000 |
| Distensão Abdominal | 4 (66,7) | 4 (50,0) | 1,000 |
| Vômito | 4 (66,7) | 2 (25,0) | 0,286 |
| Dermatite Perianal | 2 (33,3) | 2 (25,0) | 1,000 |
| Perda de Peso | 1 (16,7) | 2 (25,0) | 1,000 |
| Baixo Ganho de Peso | 1 (16,7) | 1 (12,5) | 1,000 |
| Flatulência | 1 (16,7) | 1 (12,5) | 1,000 |

* Total de 14 pacientes positivos para intolerância à lactose

**Valor cálculo pelo Teste Exato de Fisher

TABELA 5 – Diagnósticos de gastroenteropatias associadas nos 14 pacientes com TTOL positivo.

| Diagnósticos Associados | n (%) |
|--------------------------------|--------------|
| Parasitose | 6 (42,9) |
| Alergia Alimentar | 2 (14,3) |
| DRGE | 1 (7,1) |
| Síndrome Polipose Juvenil | 1 (7,1) |
| Colite Crônica | 1 (7,1) |

IV ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



PROTOCOLO DE PESQUISA
**“FREQUÊNCIA DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE E SUA APRESENTAÇÃO
 CLÍNICA EM PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE GASTROENTEROLOGIA
 PEDIÁTRICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL
 DE SERGIPE”**

Pesquisadores: Discente: Eduardo Silva Farias

Orientador: Prof^o Emanuel Messias Costa

Nome do paciente: _____

Registro: _____

Data de Nascimento: ____/____/____

Data do primeiro atendimento: ____/____/____

Idade do início dos sintomas/sinais: _____

Sexo: _____

1) Manifestações Clínicas:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Diarreia | <input type="checkbox"/> Distensão Abdominal |
| <input type="checkbox"/> Vômito | <input type="checkbox"/> Dermatite Perianal |
| <input type="checkbox"/> Dor abdominal | <input type="checkbox"/> Perda de Peso |
| <input type="checkbox"/> Baixo Ganho Pondero estatural | <input type="checkbox"/> Flatulência |

2) Métodos Diagnóstico:

 Teste de Sobrecarga de lactose oral: Positivo Negativo Teste de hidrogênio expirado Positivo Negativo

3) Diagnósticos:

 Intolerância à lactose Alergia Alimentar Doença de Crohn Parasitose Refluxo gastroesofágico Sínd. do intestino irritável Gastroenterocolite Aguda Doença Celíaca

Outros ? Qual ? _____

Resolução dos sintomas ao longo do seguimento: _____