

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

***INGESTÃO DE CÁLCIO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM
MULHERES ADULTAS INTOLERANTES A LACTOSE***

NAJOUA ADRIANA SALOMÃO

MACEIÓ-2011

NAJOUA ADRIANA SALOMÃO

**INGESTÃO DE CÁLCIO E DENSIDADE MINERAL
ÓSSEA EM MULHERES ADULTAS
INTOLERANTES A LACTOSE**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Nutrição da
Universidade Federal de Alagoas
como requisito à obtenção do título
de Mestre em Nutrição.

Orientador: **Prof. Dr. Amandio Aristides Rihan Geraldês**
Centro de Educação (CEDU)
Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientador: **Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima Silva**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ-2011



MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO**

***INGESTÃO DE CÁLCIO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA
EM MULHERES ADULTAS INTOLERANTES A LACTOSE***

por

NAJOUA ADRIANA SALOMÃO

A Banca Examinadora, reunida ao ___ dia do mês de ___ do ano de 2011,
considera o(a) candidato(a) **APROVADO(A)**.

Prof. Dr. Amandio Aristides Rihan Geraldes
Centro de Educação (CEDU)
Universidade Federal de Alagoas
(Orientador)

Prof. Dra. Suzana Lima de Oliveira
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

Prof. Dra. Carol Virgínia Góis Leandro
Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão
Universidade Federal de Pernambuco
(Examinador)

DEDICATORIA

Aos meus pais Jorge e Claudia Salomão. Principalmente minha mãe pelo exemplo de dedicação, perseverança, imensa coragem dos quais só carrego orgulho e exemplo. Muito obrigada pelo amor, apoio e admiração por todos esses anos.

A minha irmã, Andréa obrigada pelo auxílio muitas vezes na minha profissão, me incentivando a seguir em frente.

A minha irmã Isinha, da qual sinto saudade das eternas conversas sobre a vida, pelos conselhos, experiências compartilhadas. Pela imensa coragem e determinação em um determinado momento da sua vida, de maneira que carrego muito orgulho.

Ao meu sobrinho Alef, pela alegria que me recebe sempre.

Ao meu gatinho Adriano, por estar sempre ao meu lado durante todos esses anos nos momentos de sucesso e dificuldade. Pelos ensinamentos e pela paciência interminável nesses dois anos de mestrado. Dedico essa dissertação acadêmica a nós, pela determinação em superarmos todos os obstáculos.

A Fátima, Sr. Eduardo e Sandro, das quais tomei como segunda família.

AGRADECIMENTOS

Ao Adriano meu amor, meu grande inspirador, pela credibilidade e apoio sem igual no transcorrer dessa jornada científica.

Ao meu orientador, professor Amandio Aristides Rihan Geraldês, pela credibilidade, apoio e ensinamentos durante esses dois anos de convívio.

A Unidade Laboratório de Alagoas UNILAB (Mangabeiras), a Dra. Rosa Lina da Rocha Barros Lima e ao Dr. Alex de Medeiros Lemos, por acreditarem no projeto, cederam os exames de sangue, sem os quais não seria possível dar início ao estudo.

As funcionárias da recepção e as que fazem parte da coleta de material, pelo apoio e dedicação meu obrigada.

A Clínica de Imagem SONOGRAF (Mangabeiras), a Adriana e ao Dr. Augusto que acreditaram e cederam os exames de desintometria óssea.

A Juliana que realizou todos os exames de massa óssea, e aos outros funcionários.

As repórteres do canal Pajuçará (Lenilda Luna de Almeida) e TV gazeta (Claudia Lins), pelo apoio no início das coletas, sendo de muita ajuda.

A Marielena, Juliana, Luana, Renata, Tati, Jorge pelo companheirismo, momentos de descontração e apoio nos momentos difíceis.

A todos os amigos do mestrado FANUT pelos risos e momentos inesquecíveis.

A professora Fabiana Palmeira e as alunas da graduação do curso de nutrição da Faculdade CESMAC, pela ajuda nos cálculos de cálcio da dieta.

A todos aqueles que se prontificaram e fizeram parte da amostra desse estudo, dos quais seus nomes não serão mensurados por princípios éticos, mas que indiscutivelmente foram determinantes na conclusão do trabalho.

A minha tia Carmem Dalla Bona e meu primo Júnior Dalla Bona, pelo apoio e ajuda nunca negada ao longo da minha vida.

Aos amigos e professores antigos: Priscila de Arruda Camargo, Luiz Henrique Fioreto, Melissa Navas, Daniela Alvarenga, Aos amigos recentes: Ana Paula Pedrosa, Chimene Chiara, Arlysson Camara, Clisivaldo (Kiko), Marcelo e Denise Paranhos, Elisa Geraldês.

Ao Branco, Fabíola e Amanda da secretaria de pós-graduação, pela ajuda nunca negada e eficiência inquestionável.

A CAPES pela bolsa de estudo, que foi de muita ajuda no momento das coletas.

A todos os professores que passaram nas disciplinas, que contribuíram para a minha formação profissional.

“Uma das surpresas mais agradáveis que podemos encontrar ao nos comprometer totalmente com algum projeto específico é que surgem forças e oportunidades que não havíamos imaginado até então”.

Domenico Cieri

RESUMO

A má absorção da lactose é o tipo mais comum de intolerância aos carboidratos e é causada pela baixa atividade da enzima lactase (lactoferrina hidrolase) nas células intestinais. A atividade dessa enzima é maior no nascimento e declina após o desmame, gerando uma situação de hipolactasia na fase adulta. Quando a má absorção de lactose dá origem aos sintomas como dor, distensão abdominal, flatulência e diarreia logo após a ingestão de lactose isso é chamado de intolerância à lactose. Essa condição leva o indivíduo a reduzir o consumo de leite e derivados, considerados fontes importantes de cálcio, conseqüentemente, o baixo consumo de cálcio pode reduzir drasticamente a densidade mineral óssea (DMO), tornando os ossos mais frágeis e sujeitos a fraturas. Além disso, a condição de intolerância a lactose, por interferir na ingestão alimentar, também pode modificar a ingestão de macronutrientes (carboidrato, proteína e lipídeos). Essa dissertação foi composta por dois artigos: um de revisão sobre, os principais aspectos sobre a fisiopatologia, e sintomatologia da intolerância a lactose, epidemiologia e métodos diagnósticos da má absorção de lactose, metabolismo de cálcio, fisiologia do tecido ósseo, e a relação com a má absorção de lactose entre a ingestão de cálcio e DMO, discutindo os achados da literatura pertinente – e uma pesquisa descritivo-observacional, com o objetivo de comparar a ingestão de cálcio, de vitamina D, a massa óssea (MO), a DMO e o consumo de macronutrientes (carboidrato, proteína e lipídeos) entre mulheres adultas portadoras de intolerância a lactose e suas congêneres não portadoras da doença. Nesse último, a amostra foi composta por 60 mulheres jovens adultas (20 a 40 anos), separadas em dois grupos: 30 diagnosticadas com Intolerância à lactose (GIL) e 30 saudáveis servindo como controle (GC). A ingestão

de cálcio e os macronutrientes foram avaliados através de um registro alimentar e a DMO das áreas de coluna lombar (L1a L4), colo de fêmur (CF) e fêmur total (FT) foi avaliada com auxílio da Absortometria Radiológica de Dupla Energia (DXA). Em todos os locais observados, a DMO foi significativamente menor ($p < 0,01$) para GIL quando comparado com GC. Um baixo consumo de proteína animal, carboidratos, lipídeos e o consumo total da dieta foram encontrados para GIL quando comparado com GC. Além disso, a massa magra de GIL foi significativamente menor do que GC. Os resultados do presente estudo demonstram que a ingestão de cálcio e DMO foram diretamente afetadas pela má absorção de lactose em mulheres jovens, sugerindo que o aparecimento de sintomas de intolerância pode influenciar a DMO através da redução da ingestão de cálcio.

Palavras-chave:

(má absorção; lactase; macro e micronutrientes; massa óssea)

ABSTRACT

The malabsorption of lactose is the most common type of carbohydrate intolerance and is caused by the low lactase activity (phlorizin hydrolase) in intestinal cells. The activity of this enzyme is higher at birth and declines after weaning, a situation of hypolactasia in adulthood. When malabsorption of lactose leads to symptoms such as pain, bloating, flatulence and diarrhea after ingesting lactose that is called lactose intolerance. This condition causes the individual to reduce the consumption of dairy products, which are considered important sources of calcium, thus, low calcium intake can dramatically reduce the bone mineral density (BMD), making bones more fragile and subject to fractures. Moreover, the condition of lactose intolerance by interfering in food intake, can also modify the intake of macronutrients (carbohydrate, protein and fat). This dissertation is composed of two articles: a review of the main aspects of the pathophysiology and symptoms of lactose intolerance, the principal methods of diagnosing lactase deficiency, the epidemiology of the disease, the absorption and metabolism of calcium, bone tissue physiology, Treatment of lactose intolerance and peak bone mass, bone mineral density and its relationship with lactose intolerance, the relationship between calcium intake, dairy intake and BMD, discussing the findings of the literature - and a descriptive-observational, in order to compare the intake of calcium, vitamin D, bone mass (BO), BMD and intake of macronutrients (carbohydrate, protein and lipid) among adult women with LI and their peers without the disease. In the latter, the sample was composed of 60 young female adults (20 to 40 years), separated into two groups: 30 diagnosed with lactose intolerance (LIG) and 30 healthy as control group (CG). Calcium intake and macronutrients were assessed using a food record and BMD of the lumbar spine

areas of (L1 - L4), femoral neck (NF) and total femur (TF) was evaluated using the Dual Energy Absorptiometry Radiological (DXA). Observed at all sites, BMD was significantly lower for GIL ($p < 0.01$) when compared with GC. A low intake of animal protein, carbohydrates, lipids and total consumption of the diet were found to LIG when compared with CG. In addition, LIG lean mass was significantly lower than CG. The results of this study show that calcium intake and BMD were directly affected by lactose malabsorption in young women, suggesting that the appearance of symptoms of intolerance may influence BMD by reducing the intake of calcium.

Key words

(malabsorption, lactase, macro and micronutrients, bone mass)

LISTA DE FIGURAS

Página

1º artigo: artigo de resultados

Figura 1	Desenho experimental aplicado no presente estudo (etapas das coletas de dados).....	63
----------	---	----

LISTA DE TABELAS

1º artigo: artigo de revisão

Tabela 1	Conteúdo de lactose em diversos tipos de leite.....	14
Tabela 2	Recomendações para a ingestão de cálcio para diversos países..	16
Tabela 3	Relação entre a absorção do cálcio e substancias ingeridas.....	19
Tabela 4	Dose diária recomendada de vitamina D de acordo com a idade, fase gestacional e condições ambientais.....	20
Tabela 5	Comparação entre fontes de cálcio absorvível com o leite.....	22
Tabela 6	Classificação da osteoporose segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).....	37

2º artigo: artigo de resultados

Tabela 1	Valores de idade, peso corporal e estatura nos grupos controle e IL	62
Tabela 2	Massa total, massa óssea, massa gorda e massa magra no grupo controle e grupo com intolerância a lactose.....	68

Lista de abreviaturas

AA - Alergia

CaBP– Calbindina

^{13}C – Carbono¹³

$^{13}\text{CO}_2$ – dióxido de carbono¹³

^{14}C – Carbono¹⁴

$^{14}\text{CO}_2$ – dióxido de carbono¹⁴

CC – genótipo (intolerância a lactose)

C/T – mutação genética

CF – Colo de fêmur

DRI – Reference Dietary Intake

DMO – Densidade mineral óssea

DXA – Absortometria Radiológica de Dupla Energia

EDTA (H₂) - Ácido etilenodiamino tetra-acético

EHS – Extrato hidrossolúvel de soja

EPM – Erro padrão da média

FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations

GC – grupo controle

GIL – grupo intolerante a lactose

H₂ – Hidrogênio

IL – intolerante a lactose

IgE - Imunoglobulina E

ISCD – The International Society for Clinical Densitometry

IPAQ – International Physical Activity Questionnaire

L1- 4 – Vértebra lombar 1 a vértebra lombar 4

LPH – Enzima lactase- florizina hidrolase

LCT – Gene que codifica a (LPH) localizado no cromossomo 2

MO – Massa óssea

Mets.min⁻¹.semana⁻¹ – Total de atividade física gasta por minuto e por semana

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTH - Hormônio da paratireóide

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PMO – Pico de massa óssea

PPM – Parte por milhão

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

TT – Genótipo (tolerante a lactose)

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UI – Unidade internacional

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	01
2. COLETÂNEA DE ARTIGOS.....	05

2.1. 1º artigo: artigo de revisão	
Cálcio e deficiência de lactase.....	06
2.2. 2º artigo: artigo de resultados	
Ingestão de cálcio e densidade mineral óssea em mulheres adultas intolerantes a lactose.....	55
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
5. ANEXOS.....	91

1 INTRODUÇÃO GERAL

A intolerância à lactose (IL) é uma doença caracterizada por sintomas gastrointestinais como: dor e distensão abdominal, flatulência e diarreia, que ocorrem após a ingestão de lactose, um açúcar encontrado no leite e seus derivados^{1,2,3,4}. A lactose presente nesses alimentos não é hidrolisada no indivíduo com IL, passando a ser fermentada pela flora bacteriana presente no intestino, levando ao consequente acúmulo de gases e a sintomas de indigestão^{5,6,7}.

Na maioria da população mundial, após o desmame, há um declínio gradual na atividade da lactase, um fenômeno denominado hipolactasia. O declínio nos níveis de lactase é progressivo durante a infância e a adolescência, havendo um aumento nas taxas de má absorção de acordo com a idade^{8,9}.

Existem três formas distintas de deficiência a lactose: congênita, primária e secundária. A forma congênita é extremamente rara, sendo um distúrbio caracterizado por insuficiência de crescimento e diarreia infantil desde a primeira exposição ao leite materno^{6,10,11}. A forma primária do tipo adulto é a forma mais comum e é determinada geneticamente^{6,10,12}. A forma secundária é decorrente da lesão na mucosa intestinal, como resultado de doença gastrointestinal^{7,13}.

O diagnóstico de deficiência de lactase é realizado através de métodos laboratoriais diretos e indiretos^{3,14,15}. Entre os métodos indiretos, estão os testes de hidrogênio expirado, substâncias redutoras das fezes, o teste sanguíneo de tolerância a lactose (sobrecarga de lactose com avaliação da curva glicêmica) e a biópsia intestinal^{16,17}.

Normalmente, a má absorção de lactose pode levar os sujeitos a não consumirem o leite e seus derivados, com exceção dos fermentados como iogurtes e queijos^{18,19}. Os alimentos a base de leite são excelentes fontes de cálcio biodisponível, portanto, o fato do indivíduo não consumir tais alimentos pode acarretar numa ingestão diminuída de cálcio^{18,19}. Isso por sua vez pode levar a uma redução na densidade mineral óssea (DMO) e aumentar o risco de desenvolver osteoporose^{18,19}. Assim, o uso de suplemento de cálcio talvez seja necessário e a recomendação de alimentos enriquecidos com cálcio deve ser considerada^{20,21}.

A partir das evidências descritas anteriormente, a presente dissertação teve dois objetivos principais: 1) revisar os principais tópicos relacionados a IL; 2) comparar a ingestão de cálcio, a massa óssea (MO), a DMO e o consumo de macronutrientes (carboidrato, proteína e lipídeos) entre mulheres adultas portadoras de IL e suas congêneres não portadoras da doença. Essa dissertação foi composta por dois artigos. O primeiro refere-se a revisão de literatura, abordando a temática que envolve fisiopatologia e sintomatologia da intolerância a lactose, metabolismo de cálcio. De que maneira que a ingestão de cálcio pode influenciar na densidade de massa óssea em indivíduos má absorvedores de lactose. O segundo é proveniente de uma pesquisa descritivo-observacional, com o objetivo de comparar a ingestão de cálcio, a MO, a DMO e o consumo de macronutrientes entre mulheres adultas portadoras de IL e suas congêneres não portadoras da doença. A amostra desse estudo experimental foi composta por 60 mulheres jovens adultas (20 a 40 anos), separadas em dois grupos: 30 diagnosticadas com IL (grupo IL) e 30 saudáveis (GC). A DMO do fêmur e fêmur total e Lombar 4 foi menor para as

portadoras de IL do que para o grupo controle. A ingestão de cálcio e o consumo de proteína animal, carboidratos, lipídeos e o consumo total foram menores no grupo IL. Além disso, a massa magra em mulheres com IL foi significativamente menor do que nas mulheres controle. Os resultados desse estudo demonstram que a ingestão de cálcio e DMO são diretamente afetadas pela má absorção de lactose em mulheres jovens.

1º artigo: artigo de revisão:

SALOMÃO NA, AMANDIO ARG, LIMA-SILVA AE. CÁLCIO E DEFICIÊNCIA
DE LACTASE

Artigo à ser submetido na Revista de Nutrição

RESUMO

A Intolerância à lactose é caracterizada por sintomas gastrointestinais desencadeados após a ingestão de lactose presente nos produtos lácteos. Como consequência, o indivíduo é obrigado a reduzir a ingestão de alimentos à base de leite, considerados excelentes fontes de cálcio e de proteínas de alto valor biológico. A redução da ingestão de leite e derivados acarreta uma menor ingestão de cálcio, podendo promover uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e risco aumentado de desenvolver osteoporose. Devido à sua importância para a saúde e a qualidade de vida, os problemas com a baixa ingestão de cálcio e baixa DMO em indivíduos intolerantes a lactose são, atualmente, foco de muito debate e discussão. Esta revisão analisou as seguintes áreas sobre a temática: (1) fisiopatologia e sintomatologia da intolerância a lactose, (2) os principais métodos diagnóstico da deficiência de lactose, (3) a epidemiologia da doença, (4) a absorção e metabolismo de cálcio, (5) o fisiologia do tecido ósseo, (6) o tratamento da intolerância a lactose, (7) o pico de massa óssea, densidade mineral óssea e a relação com a intolerância a lactose, (8) a relação entre a ingestão de cálcio, consumo de produtos lácteos e a DMO. Até o momento, os resultados de estudos realizados com indivíduos intolerantes a lactose sugerem que a ingestão de cálcio está abaixo do recomendado e que o consumo desses produtos diminui com o passar da idade nesse grupo. Em especial, é preocupante o fato de adolescentes com IL apresentarem baixa ingestão de cálcio, uma vez que atingir o pico de massa óssea ideal durante a adolescência pode ser a melhor defesa contra o desenvolvimento da osteoporose nas fases posteriores da vida. Existem indícios de que as populações asiáticas e latino-americanas apresentam baixo

consumo de cálcio, estando, portanto, mais propensas a desenvolver osteoporose. Com base nessa análise, as áreas que necessitam mais investigações são resumidas e discutidas em um esforço para ampliar o conhecimento sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: má absorção; intolerância a lactose; lactose; dieta; densidade mineral óssea.

ABSTRACT

The Lactose intolerance is characterized by gastrointestinal symptoms triggered after ingestion of lactose present in dairy products. As a result, the individual is obliged to reduce food intake from milk, as excellent sources of calcium and protein of high biological value. Reducing the intake of dairy products leads to a lower intake of calcium, which promote a decrease in bone mineral density (BMD) and increased risk of developing osteoporosis. Because of its importance to the health and quality of life, the problems with low calcium intake and low BMD in individuals intolerant to lactose are currently the focus of much debate and discussion. This review examined the following areas on the subject: (1) pathophysiology and symptoms of lactose intolerance, (2) the main methods of diagnosis of lactose deficiency, (3) the epidemiology of the disease, (4) the absorption and metabolism of calcium , (5) the physiology of bone tissue, (6) the treatment of lactose intolerance, (7) the peak bone mass, bone mineral density and its relationship with lactose intolerance, (8) the relationship between calcium intake, dairy intake and BMD. So far, the results of studies of lactose intolerant individuals suggest that calcium intake is below recommended levels and that consumption of these products decreases with increasing age in this group. In particular, it is worrisome that adolescents with IL present low calcium intake, once you reach your optimal peak bone mass during adolescence may be the best defense against developing osteoporosis in later life. There is evidence that Asian populations and Latin America have low calcium intake and are therefore more likely to develop osteoporosis. Based on this analysis, the areas needing further investigation are summarized and discussed in an effort to expand knowledge on the subject.

KEY-WORDS: (malabsorption, lactose intolerance, lactose, diet, bone mineral density).

INTRODUÇÃO

A intolerância à lactose é um problema decorrente da má absorção da lactose pelas células intestinais^{1,2,3}. Isto ocorre pela diminuição na quantidade de enzima lactase disponível no intestino delgado, conhecida como hipolactasia^{4,5,6}. Em consequência da doença, a lactose não pode ser hidrolisada, passando a ser fermentada pela flora bacteriana presente no intestino^{2,6,7}. Tal ocorrência promove o acúmulo de gases^{8,9,10} e outros sintomas gastrointestinais, como por exemplo: diarreia, cólica, dor e distensão abdominal^{2,11,12}. Existem três tipos de deficiência de lactase: a congênita, a primária ou tipo adulto e a secundária (ou adquirida). A congênita, a mais rara das três formas, está associada a uma redução da atividade da lactase presente desde o nascimento, desencadeando seus sintomas após as primeiras mamadas^{13,14,15}. A deficiência primária do tipo adulto está presente em grande parte da população adulta e é determinada geneticamente, apresentando uma prevalência que varia entre 5% e 100% entre as diferentes populações do mundo^{3,13,15}. A secundária ou adquirida é uma deficiência transitória de lactase, devido a enfermidades da mucosa intestinal¹⁶.

A deficiência da lactase ou a hipolactasia pode ser identificada através de métodos diretos e indiretos. Dentre os métodos diretos, tem papel de destaque a biopsia intestinal, enquanto que, os métodos indiretos mais comuns são: o teste de hidrogênio expirado, substâncias redutoras das fezes e exames

de sangue avaliando a curva glicêmica após uma sobrecarga de lactose^{1,17}. Os testes de hidrogênio expirado e a curva glicêmica são os mais utilizados na prática clínica, bem como em estudos experimentais controlados, devido à relativa praticidade e à precisão dos seus resultados. Os desagradáveis sintomas da intolerância a lactose obrigam o indivíduo a se privar dos alimentos à base de leite, de maneira que o consumo de cálcio na dieta pode ficar prejudicado, afetando conseqüentemente a densidade mineral óssea (DMO) do indivíduo^{7,18,19,20}. Nesse contexto, o indivíduo portador de intolerância a lactose está propenso a desenvolver osteopenia e osteoporose^{21,22,23}.

A partir desses pressupostos, esse artigo objetivou revisar os principais aspectos da literatura referentes à fisiopatologia, sintomatologia e métodos diagnósticos da má absorção da lactose; ingestão, metabolismo de cálcio e sua relação com a intolerância à lactose; epidemiologia da má absorção; pico de massa óssea e DMO em indivíduos com intolerância à lactose.

Alergias e intolerância a lactose

Apesar da intolerância a lactose ser a doença mais comum relacionada à rejeição do leite, são inúmeras patologias que podem demandar a substituição desse alimento e de seus derivados na alimentação, de modo que as situações encontradas na prática clínica referem-se aos casos de intolerância e de alergias, que constantemente são confundidos e muitas vezes, erroneamente utilizados como sinônimos. O maior problema na definição equivocada de intolerância e alergia é que o fato pode confundir o diagnóstico e prejudicar o correto tratamento das doenças^{24,25}.

De acordo com Johansson et al.²⁶ e Baral et al.²⁷, as alergias são todas as reações imunológicas anormais desencadeadas por um antígeno, mediada por Imunoglobulina E (IgE), como por exemplo, a proteína alimentar. No entanto, as intolerâncias referem-se às alterações que podem ocorrer nos processos metabólicos de digestão e absorção de determinado elemento contido em um dado alimento, devido principalmente a uma deficiência enzimática, sem que ocorra o envolvimento da resposta imunológica neste processo^{26,27}.

Essa revisão destina-se apenas a abordar as reações de intolerância provocada pela ingestão de leites e seus derivados. Para uma revisão mais detalhada sobre as alergias provocadas pelo leite, sugere-se a leitura dos trabalhos de Ferreira et al.²⁵ e Venter,²⁸.

Má absorção e Intolerância à lactose

A má absorção de lactose é uma deficiência nos mecanismos de absorção e digestão da lactose, diagnosticada através de exames laboratoriais^{3,19,29,20}, mas que nem sempre está associada às manifestações clínicas de intolerância a lactose.

Geralmente, a má absorção de lactose está associada à hipolactasia, caracterizada pela diminuição gradual nos níveis de lactase presentes nas microvilosidades dos enterócitos no intestino delgado^{2,14,29}. A ocorrência da má absorção é observada mediante a severidade da deficiência enzimática, bem como, a extensão da mucosa intestinal envolvida^{17,19}. Contudo, vale ressaltar que nem sempre a má absorção da lactose está associada a sintomas clínicos.

Sendo assim, existem indivíduos que são apenas mal absorvedores, mas são assintomáticos, não se podendo afirmar que o indivíduo é intolerante a lactose³⁰.

A intolerância à lactose resulta em manifestações clínicas gastrointestinais apresentadas pelos indivíduos, na presença de sinais e sintomas ligados a má absorção da lactose. Nesses casos sintomáticos, pode-se dizer que os indivíduos são realmente intolerantes à lactose^{1,3,31}.

Digestão e absorção da lactose contida no leite e seus derivados

O leite é um alimento básico consumido na dieta de todos os mamíferos, reconhecido como de grande valor biológico, tanto para crianças como para adultos¹⁸. Invariavelmente, contêm em sua composição, além de proteínas, gorduras e, principalmente, carboidratos, quantidades consideráveis de minerais como: cálcio (Ca), fósforo (P), cloro (Cl), sódio (Na), potássio (K) e magnésio (Mg) e baixos teores consideráveis de ferro (Fe), alumínio (Al), bromo (Br), zinco (Zn) e manganês (Mn)²⁶.

A lactose é um carboidrato presente no leite e, com exceção do leão marinho e da foca *Zalpus californianus* Johnson³², Bayless³³, é produzida por todos os mamíferos, incluindo os seres humanos. Sua concentração varia segundo a espécie analisada Waard³⁴, Simoons³⁵, Lee & Librigde³⁶, Welsh³⁷, (tabela 1).

Tabela 1- Conteúdo de lactose em diversos tipos de leite.

Produto	Porcentual de lactose (%)
Leite humano	7
Leite de vaca	5
Leite de camela	1,3-3,3
Leite de búfala	5,5
Leite de égua	6,4
Leite de foca	0,0

Dados colhidos e adaptados de Waard³⁴; Simmons³⁵; Lee & Lilibrigde³⁶; Welsh³⁷.

Ao ingerir o leite, o ser humano obtém o aporte de cálcio necessário para o crescimento e formação óssea^{23,38}. O cálcio é o mineral mais comum no corpo humano e deve fazer parte de qualquer programa terapêutico ou de prevenção contra a perda da MO²³. Há um consenso de que a ingestão adequada de cálcio na infância e na adolescência contribui para reduzir a mobilização de cálcio do osso para o sangue e, conseqüentemente, diminui os riscos para a osteoporose na idade adulta^{39,40,41}. Por outro lado, o consumo inadequado de leite e de seus derivados pode contribuir para a redução do conteúdo mineral ósseo no organismo, tornando os ossos mais frágeis e sujeitos a fraturas.

A lactose é um dissacarídeo e não pode ser absorvida em seu estado natural pelo intestino, necessitando ser hidrolisada em seus componentes glicose e galactose^{41,42}. Após a hidrólise, os monossacarídeos resultantes são absorvidos pelas células do intestino e alcançam a circulação sanguínea^{32,43}. A hidrólise da lactose é catalisada pela enzima lactase (Lactase-florizina hidrolase)⁴⁴, a qual se encontra nas microvilosidades dos enterócitos^{31,40}.

No entanto, uma vez que a lactose não é hidrolisada no intestino delgado nos indivíduos intolerantes, ela não será absorvida, sendo

transportada até alcançar o cólon⁷. Através do efeito osmótico, será direcionada junto com a água para a luz intestinal, diminuindo a consistência das fezes, aumentando o peristaltismo e acelerando o trânsito intestinal, promovendo o aparecimento de náuseas, cólicas e diarreia^{1,12}. A lactose presente no cólon pode ser fermentada pelas bactérias que estão em grande quantidade nessa região^{8,9,10}, produzindo ácidos orgânicos de cadeia curta (acético, propiônico, butírico e lácteo)^{2,31} que, em sua maioria, serão absorvidos pelo cólon e metabolizados, minimizando a perda calórica. Outra parte da lactose que atinge o cólon ocasionará a produção de gases como, hidrogênio, nitrogênio^{2,31}, metano e dióxido de carbono^{2,12}, de maneira que boa parte desses gases produzidos serão eliminados através de flato^{45,46}. A produção excessiva de gases, por sua vez, distendem as alças intestinais, e por consequência o abdômen, causando desconfortos e sintomas gastrointestinais.

Absorção e metabolismo e ingestão de cálcio

O cálcio é o mineral mais abundante do corpo humano, sendo responsável por cerca de 1 a 2% do peso corporal^{47,48}. O corpo de um homem adulto contém 1000 a 1500 g de cálcio. Estes valores variam de acordo com o gênero, raça e tamanho do corpo. Entretanto, quase 99% do mineral é estocado no osso, na forma de hidroxapatita, conferindo rigidez ao esqueleto^{49,50,51}. Por essa razão, a ingestão de cálcio tem sido muito estudada na área de saúde óssea, principalmente no que se refere à prevenção e ao tratamento da osteoporose^{42,44}.

As recomendações da ingestão de cálcio variam de país para país, bem como, de acordo com as necessidades das diferentes faixas etárias, sendo maiores nos períodos de rápido crescimento, como a adolescência. As recomendações da ingestão de cálcio para as diferentes faixas etárias podem ser encontradas na tabela 2.

Tabela 2 – Recomendações para a ingestão de cálcio para diversos países.

País	Bebês	Crianças	Adolescentes		Adultos		Idosos
			Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	
Austrália	300-500	700-800	1.000-1.200	800-1.000	800	800	800
Comunidade Européia	400	450-350	1.000	800	700	700	700
FAO/OMS	300-400	600-700	1.300	1.300	1.000	1.000	1.300
México	450-600	800	1.200	1.200	800	800	800
Venezuela	210-270	500-800	1.300	1.300	1.000	1.000	1.200
Reino Unido	525	350-450	1.000	1.000	700	700	700
Food Nutrition Board	210-270	500-800	1.300	1.300	1.000-1.200	1.000-1.200	1.200
Países nórdicos	360-540	600-700	900	900	800	800	800

FAO/OMS= Food and Agriculture Organization of the United Nations/
Organização Mundial da Saúde. Adaptado de Looker et al.⁵²

A necessidade de uma dieta rica em cálcio continua por todas as fases de vida do indivíduo: infância, adolescência e durante toda a vida adulta^{39,53}. De maneira geral, o corpo perde quantidades consideráveis de cálcio diariamente, tornando-se necessário um suprimento constante de cálcio dietético

biodisponível para garantir a massa óssea^{54,55,56}. Se não houver reposição de cálcio na quantidade correta, o corpo romperá unidades de estrutura óssea no intuito de prover cálcio para circulação^{55,56}.

Os níveis séricos de cálcio são controlados por meio de uma resposta integrada de hormônios reguladores: o paratormônio (PTH), a vitamina D [1,25(OH)₂D₃] e a calcitonina^{57,58}. A meta principal dos mecanismos reguladores do cálcio é a manutenção dos níveis séricos desse íon dentro de uma faixa bastante estreita variando entre 8,8 a 10,5 mg/dl^{55,58}.

O cálcio é absorvido principalmente no intestino, sendo mais intensa na região do duodeno e no jejuno proximal, mas ocorrendo pouco no jejuno distal e íleo, devido a ausência de carreadores dependentes de vitamina D ativa e de pH adequado^{57,58}. De modo geral, o cálcio é primeiramente transportado do lúmen intestinal para dentro das células epiteliais absorptivas do intestino, e a velocidade desse transporte dependente de gradiente eletroquímico, pH, quantidade ingerida desse mineral na dieta e da capacidade de absorção intestinal^{57,58}. Logo após, o mesmo é transportado de dentro das células intestinais para o vaso sanguíneo^{56,58}.

De forma resumida, o transporte de cálcio do lúmen intestinal para a circulação acontece por cinco etapas:

1^a) pela entrada cálcio através dos canais epiteliais de cálcio TRPV-5 e TRPV-6 para o interior da célula, mediado por diferença de potencial eletroquímico entre o lúmen e o citoplasma do enterócito^{57,59}.

2^a) em seguida, ocorre a ligação do cálcio com a proteína carreadora calbindina-D_{K9}^{58,59}, deslocando o cálcio pela membrana plasmática em direção

ao interior da célula^{57,58}, onde será estocado e posteriormente liberado para a membrana basolateral;

3^a) extrusão de íons cálcio através da membrana basolateral ocorre pela bomba de cálcio (processo ativo), em que para cada molécula de ATP hidrolisada há um efluxo de uma molécula de cálcio^{58,59}. Este processo é estimulado pela fosfatase alcalina intestinal, cuja atividade é aumentada pela 1,25-(OH)₂D₃ e por trocadores de Na⁺ e K⁺, que para cada cálcio efluído há entrada de três sódios na célula^{58,59}.

4^a) por fim, no transporte para o sistema circulatório, o cálcio se liga a proteínas do plasma, como a albumina e globulina. Da mesma forma, parte do cálcio liga-se a outras substâncias do plasma e dos líquidos intersticiais, como citrato, fosfato e sulfato, ou circulam na forma iônica. Este cálcio iônico é o determinante para o desempenhando das funções nos tecidos excitáveis e no tecido ósseo^{57,59}.

Alguns componentes da dieta, como proteínas do leite e a lactose, que aumentam a solubilidade e a osmolaridade do cálcio no íleo, tendem a estimular a difusão passiva do mineral, mas como pode ser observado na tabela abaixo (Tabela 3), outros fatores (fosfatos, oxalatos e fitatos) tornam o cálcio insolúvel em pH neutro, dificultando a absorção passiva no íleo^{48,57}.

Tabela 3 – Relação entre a absorção do cálcio e substâncias ingeridas.

Diminuem a absorção	Aumentam a absorção
Fosfatos	Proteínas
Fitatos (aveia, outros cereais)	Lactose
Celulose	Lisina
Triglicérides de cadeia longos não metabolizados	Arginina
Bloqueadores de secreção ácida	Triglicérides de cadeia média (côco, água de côco, óleo de milho, óleo de girassol, óleo de oliva)
Alginatos (magaldrato)	Triglicérides de cadeia longa metabolizados
Oxalatos (chocolate, nozes, pimenta, acelga, espinafre)	Penicilina, cloranfenicol
Álcool	
Antiácidos	
Colestiramina	
Cortisol	
Tetraciclina	

* Grüdtner et al⁵⁴.

A absorção de cálcio também diminui com a idade, em consequência da deficiência de vitamina D na alimentação e pela redução na produção de vitamina D endógena, características do envelhecimento^{60,61}. Isso ocorre pela menor exposição da população idosa ao sol ou pelo menor número de receptores de vitamina D, ocasionando também, prejuízo na função renal e redução de estrógenos na pós-menopausa, de maneira que esses mecanismos contribuem para diminuir a produção de calcitriol renal^{60,61}.

As doses recomendadas de vitamina D variam de acordo com faixa etária, condições ambientais e período gestacional (tabela 4)⁶⁹. As doses recomendadas de vitamina D são difíceis de serem obtidas através da alimentação normal, a não ser que os alimentos como o pão, cereais e o leite

sejam enriquecidos com essa vitamina. Os principais alimentos ricos em vitamina D são os peixes (salmão), óleos de bacalhau, arenque, atum, lambari e óleos de espécies de cação.

Tabela 4– Dose diária recomendada de vitamina D de acordo com a idade, fase gestacional e condições ambientais.

Até 6 meses	300UI
Mais de 6 meses	400UI
Adultos com mais de 24 anos	200UI
Gestantes e lactantes	400UI
Na ausência de exposição ao sol	600 a 800UI

Dietary Reference Intake⁶².

A ingestão apropriada de cálcio durante o desenvolvimento ósseo propicia o crescimento e o desenvolvimento ótimo do esqueleto, sendo determinante para a DMO normal^{63,64} e para um pico de massa óssea (PMO) adequado. Alguns autores afirmam que 90% do PMO são atingidos aos 18 anos nas meninas e aos 20 anos nos meninos. Tais constatações sugerem que, a infância e a adolescência podem ser uma excelente fase para garantir a saúde óssea e com isso promover a prevenção de uma osteoporose futura. Desse modo, a ingestão de cálcio passa a ser fator fundamental nessa fase da vida^{63,65}.

Obviamente, a relação entre IL e a redução da absorção de cálcio, em virtude da redução na ingestão de leite e seus derivados na alimentação diária, tem sido muito discutida na área clínica^{20,23}. De fato, a redução da ingestão de cálcio na dieta pode induzir a uma perda significativa da DMO, podendo levar ao desenvolvimento de osteopenia e osteoporose^{20,66,67}. Nesse sentido, estudos anteriores conduzidos por Corazza et al.⁶⁸ e Honkanen et al.⁶⁹

demonstraram que portadores de IL tem uma menor ingestão de cálcio quando comparados com indivíduos sem intolerância. Uma das explicações para esses achados pode residir no desconhecimento da importância desse nutriente na manutenção da saúde geral e na prevenção e tratamento de doenças como osteopenia e/ou osteoporose, bem como as fontes alimentares que poderiam substituir o leite de maneira satisfatória e contribuir para o fornecimento normal de cálcio para o indivíduo com IL^{20,70}.

Alguns estudos relatam que indivíduos portadores de IL não precisam excluir totalmente os alimentos à base de leite da dieta^{3,20,64}, apenas precisam ingerir pequenas doses de leite nas refeições ao longo do dia, combinando-os com alimentos que não contenham leite^{20,31,71}. Dessa maneira, não irão apresentar sintomas de indigestão, desde que seja observada a tolerância individual^{20,31,71}.

Outra possibilidade seria a mudança no comportamento alimentar, introduzindo na alimentação do indivíduo com IL outros produtos ricos em cálcio ou até mesmo o uso de suplementos^{41,71,72}. Mesmo que a fonte de cálcio com melhor biodisponibilidade seja o leite de vaca e seus derivados (queijo cheddar, queijo branco e iogurte)^{7,71}, alguns alimentos, como leite de soja, suco de fruta, couve, couve, brócolis, feijão branco, feijão vermelho, tofu com cálcio, batata doce, poderiam ser fontes alternativas para os indivíduos com IL, pois o cálcio é encontrado em maior ou menor concentração, dependendo do alimento analisado (Tabela 5). Peixes e ovos também poderiam fazer parte das fontes alternativas de cálcio para indivíduos com IL.

Tabela 5 – Comparação entre fontes de cálcio absorvível com o leite

Alimento	Porção ¹ (g)	Conteúdo de cálcio ² (mg)	Absorção ³ (%)	Cálcio absorvível estimado ⁴ (mg)	Porções equivalentes a 240ml
Leite	240	300	32,1	96,3	1,0
Feijões					
Carioca	86	44,7	26,7	11,9	8,1
Comum	172	40,5	24,4	9,9	9,7
Branco	110	113	21,8	24,7	3,9
Repolho chinês	85	79	53,8	42,5	2,3
Brócolis	71	35	61,3	21,5	4,5
Queijo cheddar	42	303	32,1	97,2	1,0
Mostarda chinesa	85	212	40,2	85,3	1,1
Espinafre chinês	85	347	8,36	29	3,3
Couve	85	61	49,34	30,1	3,2
Espinafre	85	115	5,1	5,9	16,3
Batata doce	164	44	22,2	9,8	9,8
Ruibarbo	120	174	8,54	10,1	9,5
Tofu com cálcio	126	258	31,0	80,0	1,2
logurte	240	300	32,1	96,3	1,0

De acordo com Weaver, 1999.⁷³

Apesar de na literatura haver inúmeras controvérsias sobre a substituição dos alimentos à base de leite de vaca pelos de soja⁷³, para muitas pessoas intolerantes ao leite de vaca, o extrato hidrossolúvel de soja (EHS) tem sido amplamente utilizado para substituir o leite bovino⁷³. A substituição do

leite de vaca pelo EHS seria uma opção interessante no que se refere à quantidade de proteína, porém ao considerarmos a quantidade de cálcio, o “leite” de soja não é um adequado substituto para o leite bovino^{73,74}. Nesse sentido, ao comparar a biodisponibilidade do cálcio do leite de soja enriquecido com o do leite de vaca, verifica-se que o primeiro corresponde a 75% do último. Para atingir uma equivalência entre o leite de vaca e o de soja, seria necessário que o de soja fosse enriquecido com 500 mg/cal/ porção de cálcio quelato, que é superior ao especificado por alguns fabricantes (300mg/cal/porção)⁷³. O grande problema é que este último é rico em oxalato e fitato, que poderiam reduzir a absorção de cálcio no intestino. Contudo, após passar pelo processo de industrialização, os produtos de soja tem sua biodisponibilidade em cálcio aumentada, o que facilita o processo de absorção^{73,74}.

Segundo os trabalhos de Ashmead et al.⁷⁵, analisando a biodisponibilidade entre o leite de soja enriquecido com cálcio quelato e o leite de vaca, observaram que o leite de soja, além de ter alta solubilidade⁷³, apresenta ótima biodisponibilidade (44%) superando a do leite bovino que é de 27%. Assim, considerando os resultados encontrados, o cálcio quelato foi o mineral estudado mais indicado para o enriquecimento do extrato hidrossolúvel de soja.

Fisiologia óssea - Processo de Remodelação óssea e Reabsorção óssea

O tecido ósseo está metabolicamente em constante atividade, sendo fisiologicamente ativo, apresentando células especializadas, importantes para a manutenção das funções de suporte, biomecânica e bioquímica^{50,51}. A

remodelagem óssea caracteriza-se por um processo cíclico, de maneira que o osteoclastos iniciam o processo reabsorvendo o osso mais antigo, e os osteoblastos formando novo osso^{50,51,76}. No esqueleto adulto, o depósito e a remoção de osso ocorre a todo o momento, em ambas as superfícies do endóstio e do perióstio. Os dois processos são denominados de remodelagem óssea e são acoplados e coordenados por conjuntos de osteoblastos e osteoclastos, denominados de unidades de remodelagem^{76,77}. A base de uma unidade de remodelação ocorre através de três fases: ativação, reabsorção e formação. Durante a fase de ativação, as células precursoras dos osteoclastos são requisitadas para uma pequena área da superfície óssea que será absorvida, e por meio de sinais bioquímicos, físicos e hormonais, transformam-se em osteoclastos multinucleados. Estes osteoclastos ativados dão início à reabsorção, de maneira que corroem uma cavidade de forma característica, denominada no osso trabecular, de “Lacuna de Howship”^{50,51}. Terminada essa fase os pré-osteoblastos invadem a cavidade, diferenciam-se em osteoblastos formando novo osso no local pela matriz óssea e mineralização.

No que diz respeito à reabsorção óssea, esta é completa pelo osteoclasto^{49,51}. Os osteoclastos secretam enzimas lisossômicas (como talvez outras enzimas catabólicas), e ácidos metabólicos (ácido carbônico, láctico e outros), em que convertem o sal de cálcio em sua forma solúvel^{49,51}. Os osteoclastos podem também fagocitar a matriz desmineralizada e os sais minerais são retirados e transformados em ácidos, enquanto os íons cálcio e fosfato são liberados para o fluido intersticial e, em seguida, para o sangue^{49,51}. O resultado da atividade dessas células é uma verdadeira escavação óssea e

liberação para a corrente sanguínea de produtos de degradação do tecido ósseo (aminoácidos e íons). Uma vez completada esta fase, os osteoclastos deixam o local da reabsorção e, após vários dias, são substituídos pelos osteoblastos, cuja função é obturar as cavidades deixadas pelos osteoclastos^{49,51}.

Há muitos fatores que interferem nos processos de remodelagem e reabsorção óssea, como os nutricionais, fisiológicos, genéticos e hormonais. De maneira que, qualquer alteração na produção e função nesses parâmetros relacionados afetam a homeostase óssea^{49,50,51}.

Prevalência da Má absorção de lactose no adulto em algumas populações

Aparentemente, todos os mamíferos terrestres apresentam uma diminuição drástica da lactase após o desmame^{1,4,14,77}. Os seres humanos perdem de 90 a 95% dos níveis de lactase no transcorrer da vida¹⁸. Há cerca de 40 anos atrás, esta condição era considerada não somente anormal como extremamente rara⁷². Atualmente, as evidências indicam o contrário, que esta é uma condição comum, presente na maioria da população mundial. Algumas estimativas sugerem uma prevalência de má absorção de quase 100% da população mundial^{3,18,78}, mas, muitas vezes, permanece sem diagnóstico^{18,79}.

A influência étnica também é bem documentada, sugerindo-se que a descendência afeta a incidência de IL^{80,77,81}. Por exemplo, Lomer et al.⁴⁰ verificou que a taxa de perda da atividade da lactase dos chineses e japoneses é de 80 a 90% logo no 3º e 4º ano após o desmame, enquanto a dos judeus e dos asiáticos é de somente 60 a 70%. Da mesma forma, os caucasianos do

norte da Europa podem levar 18 a 20 anos para que a atividade da enzima lactase atinja sua menor expressão⁸¹.

Entretanto, a explicação para essas diferenças entre as etnias é desconhecida. Contudo, mesmo sem uma explicação adequada, é bem sustentado que a prevalência de má absorção varia muito entre as etnias. As estimativas variam de 2% em pessoas do Norte da Europa^{3,13,14}, para quase 100% em adultos asiáticos e índios americanos^{4,78}.

Contudo, pode-se especular que, culturalmente, populações que apresentam elevada prevalência da má absorção de lactose, como os asiáticos, índios americanos, africanos e povos do oriente médio consomem menos derivados de leite do que seus congêneres europeus. Esta teoria se apóia no fato de que, por terem tradição agrícola e caçadora, tais sujeitos raramente beberam leite, ou passaram a ingerir há poucos milhares de anos, o que pode estimular o aparecimento precoce da má absorção^{76,77}. Neste grupo também estão incluídos os judeus e os árabes que faziam consumo de leite desde a antiguidade, mas em forma de produtos lácteos fermentados, que são pobres em lactose⁸².

Na América do Sul e África, mais de 50% da população apresentam deficiência da lactase durante a infância, final da adolescência ou, mais tarde, na idade adulta^{6,14}. Os latinos têm uma prevalência de 50 a 80%^{18,83}. Os negros e judeus ashkenazim têm prevalências de 60 a 80% de má absorção¹⁸. A grande variação na prevalência da má absorção entre as etnias tem levantado a hipótese de que a deficiência de lactase em algumas populações seria considerada normal, devido ao declínio natural dessa enzima com o avanço da idade^{14,44}. Por outro lado, a persistência de atividade aumentada da lactase na

vida adulta em populações do norte europeu, por exemplo, é considerado um estado anormal, uma mutação que confere uma vantagem seletiva a esse grupo, provavelmente por utilizarem diariamente alimentos à base de leite^{18,30}. Dessa forma, perpetua-se a atividade da lactase após o desmame, selecionando-se indivíduos geneticamente habilitados a digerir a lactose^{30,77,83}. Entretanto, é desconhecido se é o uso continuado de produtos lácteos após o desmame que leva à manutenção da atividade da lactase ou se é a persistência de lactase que permite a incorporação de produtos lácteos na dieta¹⁸.

Além de estar bem documentada na literatura a prevalência da má absorção da lactose em vários países do mundo, esse tema tem recebido contribuições de bastante valor também na literatura nacional. No sentido de verificar a prevalência da má absorção na população brasileira, Sevá-Pereira⁸⁴, ao avaliar sujeitos que poderiam potencialmente desenvolver a IL, verificou que a má absorção está presente em diferentes grupos étnicos: 45% dos caucasóides do Sudeste, 37% dos caucasóides do Sul, 85% dos negróides do Sudeste, 68% dos negróides do Sul e 78% dos tribridos (miscigenação entre indivíduos: negro, índio e português) nordestinos. De acordo com o estudo, dentre os 111 milhões de brasileiros (população estimada na época do estudo), 58 milhões maiores de 15 anos de idade tem deficiência de lactase, e por consequência disso, 37 milhões apresentam IL, sendo que 10 milhões têm intolerância grave. A partir desses dados, pode-se concluir que, pelo menos 27 milhões de pessoas poderiam ter sintomas de IL ao ingerir um copo de leite no Brasil.

Ainda no Brasil, em estudo recente realizado na região Sul, Sparvoli⁸⁵ reportou que cerca de 10 milhões de habitantes, representando 45% da população de brasileiros, apresentaram má absorção e/ou IL. Isto nos permite concluir que, também no Brasil, um número elevado de indivíduos não produz suficiente quantidade de lactase, apresentando sintomas gastrointestinais ao ingerir alimentos contendo lactose.

Manifestações clínicas da Intolerância à lactose

A intolerância ao açúcar do leite caracteriza-se por manifestações clínicas como dor abdominal, diarreia, flatulência, náusea e distensão abdominal, devido à má digestão e/ou absorção de alimentos derivados do leite^{86,12,19,97}. O início dos sintomas e sinais da IL acontecem aproximadamente 15 minutos após a ingestão da lactose, manifestando-se muitas vezes através de diarreia aquosa e espumante após 30 a 120 minutos^{30,88}.

A intensidade dos sintomas pode estar relacionada principalmente à quantidade de lactose ingerida^{6,19,86}, à velocidade do trânsito intestinal^{6,19}, à fermentação no cólon^{89,90}, velocidade do esvaziamento gástrico^{88,102}, à forma física do alimento (sólido vs líquido)⁹¹ e à atividade total da lactase⁹².

Testes para diagnóstico da IL

A deficiência de lactase pode ser identificada através de vários métodos, seja diretamente mediante a dosagem da atividade da enzima na mucosa intestinal, ou indiretamente, por vários métodos como, medida do hidrogênio

molecular expirado, teste respiratório com ^{14}C -lactose, teste respiratório com ^{13}C -lactose, sobrecarga de lactose com avaliação da curva glicêmica e análise de substâncias redutoras nas fezes^{92,93}.

A presença de sintomas gastrointestinais, após a sobrecarga da lactose, correlaciona-se, geralmente, com a deficiência de lactase e possibilita o diagnóstico de IL. No entanto, há autores que consideram não existir um padrão-ouro de diagnóstico, dificultando, dessa forma, a validação dos testes^{92,93}. A seguir são descritos os principais testes documentados na literatura:

1) *Teste da atividade da enzima na mucosa intestinal*: Neste teste, uma amostra de tecido do intestino delgado é retirada por técnica de biópsia, permitindo examinar diretamente possíveis alterações da atividade enzimática na mucosa intestinal^{94,95}. Após a biópsia, mensura-se a reação em cadeia da polimerase (PCR) do gene da lactase (polimorfismo C/T -13910). Esse teste é muito útil para diferenciar os sujeitos que apresentam deficiência primária daqueles de forma secundária, mas de pouca utilidade na prática clínica, por ser um método muito invasivo^{92,95}. Apesar de ser considerado um método direto, não é considerado um exame padrão-ouro para o diagnóstico da má absorção, uma vez que a atividade da lactase no intestino pode ser variável nas diferentes porções⁹⁶. Outro fator a ser considerado é que esse exame não pode identificar a presença de sintomas de intolerância à lactose durante a realização do procedimento, dificultando assim, o diagnóstico de intolerância à lactose⁸⁷.

2) *Análise molecular de hipolactasia primária*. Atualmente, há uma alternativa para detectar mutações do gene (LCT) associadas à IL. O Laboratório Experimental de Hepatologia e Gastroenterologia, em conjunto com o Centro de Terapia Gênica (Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) implementaram e validaram o teste dessas mutações na população brasileira, apresentando um teste mais confortável e de elevada acurácia, denominado análise molecular de hipolactasia primária⁹⁷. O teste é realizado por meio de coleta de sangue, com anticoagulante EDTA (K2) ou com cartão filtro apropriado, seguida de extração do DNA sanguíneo, amplificação por PCR e clivagem por enzimas de restrição (PCR-RFLP). Os resultados do teste podem ter os seguintes genótipos: CC (intolerante a lactose), CT (tolerante a lactose) e TT (tolerante a lactose). O fenótipo de persistência da enzima lactase ou também chamada de lactase florizina hidrolase (LPH) relaciona-se aos genótipos CT e TT, enquanto o fenótipo de não-persistência, ao genótipo CC, o que se refere ao desenvolvimento da intolerância na idade adulta.

3) *Teste de hidrogênio expirado (H₂)*. Este é um dos testes mais utilizados para avaliação de absorção de vários nutrientes⁹⁸. O exame é baseado na medida da concentração de H₂ expirado, duas horas após a ingestão de lactose, como método indireto de diagnóstico de má absorção de lactose e intolerância a lactose^{3,31}. Nesse teste, após um jejum de oito horas, é coletada uma amostra do ar expirado e mensurada a formação de H₂. Após a coleta, administra-se uma carga de lactose ao indivíduo por via oral, realizando-se coletas adicionais de ar expirado, de modo seriado, a cada 30-60 minutos, durante um mínimo de duas e máximo de seis horas^{31,86}. O diagnóstico positivo da má absorção se dá

pela ocorrência no aumento na formação de H_2 , apresentando-se valor menor do que 20 partes por milhão (PPM) acima do basal, definido como o mínimo valor obtido durante o exame^{31,86,99}. A vantagem de se utilizar esse teste, em relação ao teste da dosagem enzimática na mucosa intestinal, reside no fato do teste ser mais simples e pouco invasivo.

4) *Teste respiratório com ^{14}C -lactose*. Esse método envolve exposição a uma substância radioativa e, portanto, não é mais recomendado, visto que existem, outras técnicas mais seguras disponíveis. Nesse teste há a administração de lactose marcada (^{14}C -lactose)¹⁰⁰. A lactase presente no intestino age sobre o substrato ^{14}C -lactose, com a liberação de $^{14}Co_2$, de maneira que as porcentagem de $^{14}Co_2$ excretadas nas primeiras horas, após a administração de ^{14}C -lactose, discrimina os absorvedores dos não-absorvedores de lactose¹⁰⁰. No entanto, as enzimas bacterianas presentes no intestino podem converter ^{14}C -lactose em $^{14}Co_2$, gerando resultados falso-positivos¹⁰⁰.

5) *Teste respiratório com ^{13}C -lactose*. Semelhante ao teste respiratório com ^{14}C -lactose, entretanto, utiliza-se um isótopo não radiativo de carbono ^{13}C ^{101,102}. A excreção acumulada de $^{13}Co_2$, após quatro horas decorrentes da ingestão de ^{13}C -lactose, é medida através de espectrometria, sendo utilizada para o diagnóstico da má absorção de lactose^{101,102}. No entanto, sua aplicação clínica é limitada pelo alto custo que demanda esse equipamento¹⁰⁰.

6) *Teste de tolerância à lactose e posterior dosagem da curva glicêmica*. Atualmente, esse método vem sendo empregado em conjunto com o de H_2

expirado. O teste é um dos mais usados para o diagnóstico da IL, pois oferece um critério quantitativo do grau de má absorção^{30,84,103,104}, apresentando alta reprodutibilidade, tanto em indivíduos má absorvedores, como em absorvedores de lactose^{103,104}. O teste é frequentemente usado em pesquisas epidemiológicas, com diagnóstico baseado em especificidade entre 77-96% e sensibilidade de 76-94%^{100,103,104}. Em um estudo realizado por Ghoshal et al.¹⁰⁴, para verificar a capacidade do teste de tolerância à lactose em diagnosticar a má absorção de lactose, foi relatado que o teste é fácil e eficiente para prever esse diagnóstico, quando comparado ao teste de hidrogênio expirado. O procedimento é relativamente simples. No teste de sobrecarga de lactose (TTL) e posterior dosagem da curva glicêmica, o indivíduo ingere, após jejum de 8-12 horas, uma dose entre 1 e 2g de lactose por kg de peso corporal, ou 30 a 50g de lactose por m² de superfície corporal, totalizando em média de 50g de lactose³⁰. Em seguida, verifica-se a curva glicêmica e a galactosemia, realizando coleta sanguínea nos tempos 30, 60 ou até 120 minutos. A interpretação da curva glicêmica é baseada na diferença entre a glicemia de jejum e seu pico máximo, apresenta normalmente um aumento de 20mg.dl⁻¹ de glicose no sangue, o que indica uma atividade normal da lactase no intestino^{11,92,100}. Paiget et al.¹⁰⁵ concluíram que o aumento da glicemia menor que 15mg.dl⁻¹ já revelaria o diagnóstico positivo de má absorção de lactase, entretanto, autores como, Peternel et al.¹⁰⁶ e Isokoski et al.¹⁰⁷, consideram o limite de 20mg.dl⁻¹ como limite ideal para diagnosticar a má absorção de lactose. No intuito de unificar e padronizar o diagnóstico, além de estabelecer o grau de má absorção de lactose, Johnson et al.⁹; Buller et al.¹¹ e Barbieri & Ramos¹⁰⁸ classificaram os sujeitos em três categorias, de acordo

com o aumento de glicemia após sobrecarga de lactose: 1) absorvedores ($\geq 35\text{mg/dl}$); 2) Pouco absorvedores: (aumento entre 20 e 35mg/dl) e, 3) não absorvedores: aumento ($\leq 20\text{mg/dl}$).

7) *Substâncias redutoras nas fezes*. Considerada a maneira mais simples de se diagnosticar a má absorção de açúcares^{109,110}, esse teste pode ser usado como coadjuvante do teste de curva glicêmica. Após a ingestão de lactose, o indivíduo elimina nas fezes uma quantidade maior ou igual a 0,5% de substâncias redutoras (glicose, lactose e galactose), Normalmente, o pH fecal apresenta valores em torno de 7,0^{109,110}. Para que o mesmo baixe, é necessário que a flora do cólon seja capaz de fermentar algum substrato transformando-o em ácidos. Um pH fecal menor ou igual a cinco, após a ingestão de lactose, fornece diagnóstico indireto de má absorção de lactose. No entanto, essa técnica pode apresentar resultados falso-positivos, caso a flora do cólon consuma a lactose, sendo um teste de pouco valor, quando usado isoladamente^{109,110}.

Tratamento da intolerância a lactose

Evitar leite é um fator de risco para baixa densidade óssea. Os indivíduos que evitam o alimento, por intolerância ou aversão, muitas vezes sem diagnóstico de intolerância à lactose, consomem baixa quantidade de cálcio na alimentação, de maneira que podem afetar negativamente a saúde do osso e predispondo a um risco provável de desenvolver a osteoporose^{6,18,20,28}. A intolerância à lactose tem sido bastante discutida na literatura, demonstrando

que indivíduos IL, quando ingerem regularmente pequenas doses de leite e/ou derivados, as células intestinais se adaptam as bactérias presentes no cólon, facilitando o processo da digestão de lactose, através da redução da quantidade de hidrogênio, dióxido de carbono e metano que são produzidos no processo de fermentação, ajudando na redução de distúrbios gastrointestinais após o consumo de lactose^{20,31,111}. Dessa maneira, esses achados contribuem para a afirmação de que indivíduos IL, podem ingerir pequenas doses de leite sem apresentar sintomas, uma vez, que há uma adaptação colônica dessas células intestinais na presença de lactose^{7,20,23,111}.

Outro fator importante é o consumo de iogurtes e queijos e outros produtos lácteos que são pobres em teor de lactose, de maneira, que o indivíduo pode consumir sem apresentar sintomas desagradáveis de IL^{23,31,111}. O mesmo seria observado no consumo de alimentos lácteos durante as refeições para diminuir o trânsito e maximizar a digestão^{31,111}.

Atualmente, vem se observando a grande utilização da terapia de reposição enzimática com lactase exógena (+ β -galactosidase), em forma de cápsulas e tabletes, produzida industrialmente para pessoas que não desejam privar-se do consumo de alimentos à base de leite possam utilizar como uma alternativa para a deficiência primária de lactose¹¹². Essas preparações comerciais de "lactase" estão disponíveis para a população na forma líquida, cápsulas e tabletes, de maneira que existem diferenças entre um produto e outro no que se referente à quantidade de "lactase" por dose¹¹². A enzima solúvel pode ser adicionada ao leite e, posteriormente, refrigerada para o uso freqüente. No entanto, parece ser pouco prático para uso diário, uma vez que

sempre existirá a necessidade ou a possibilidade de se realizar refeições fora de casa¹¹³.

Nesse sentido, parece ser interessante o uso das preparações em cápsulas e tabletes, facilitando o uso freqüente. Além disso, cápsulas e tabletes parecem ser eficazes, toleráveis e praticamente sem efeitos colaterais, sendo uma boa alternativa para reposição enzimática nos pacientes intolerantes à lactose^{10,31,113}. Desta maneira, o indivíduo com IL poderá usufruir de produtos lácteos e, em muitos casos, sem desencadear sintomas de indigestão^{31,114}. Entretanto, os pacientes devem ser advertidos de que a enzima lactase pode não aliviar completamente os sintomas de IL, pois a digestão da lactose é incompleta ou porque é difícil determinar a dose efetiva dessa enzima⁴. Portanto, a suplementação enzimática deve ser um complemento, não um substituto para a restrição alimentar¹⁸.

Apesar disso, na média, a dose recomendada para consumo de acordo com alguns fabricantes é de pelo menos um tablete ou cápsula, 30 a 40 minutos antes da ingestão dos produtos lácteos. Contudo, cabe lembrar que, não existem estudos que demonstrem a dosagem ótima para cada condição de ingestão.

Outra opção interessante são os leites com baixo teor de lactose e com lactose já hidrolisada, sendo mais baratos comercialmente do que os preparados de “lactase” em cápsulas e comprimidos. No entanto, ainda há restaurantes e lanchonetes que não disponibilizam esses produtos hidrolisados para seus clientes como uma opção de consumo¹¹².

Pico de massa óssea, densidade mineral óssea e IL

Com o avanço tecnológico da engenharia biomédica, houve um grande desenvolvimento de técnicas que possibilitam investigar a estrutura óssea e o controle do crescimento e desenvolvimento do osso durante o transcorrer da vida. O equipamento de Absortometria Radiológica de Dupla Energia (DXA) é atualmente usado como padrão ouro para estimar a DMO. É uma técnica bastante utilizada por sua reprodutibilidade (99%), precisão (erro de 1-2%)¹¹⁵, com baixa exposição à radiação^{116,117} que avalia o risco de fraturas e a DMO trabecular e cortical.

Os valores de referência apresentados pelo exame são importantes, pois são utilizados para monitorar as mudanças de DMO no indivíduo no transcorrer do tempo. Em levantamento publicado em 1994, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu os critérios atualmente utilizados nos laudos do DXA em todo o mundo, baseados na análise do T-Score¹¹⁸. O T-Score é calculado em desvios-padrão (DP), tomando como referência a DMO média do pico da massa óssea em adultos jovens (Tabela 6). O Z-Score é calculado em desvios-padrão (DP), tomando como referência a DMO média esperada para indivíduos da mesma idade, etnia e sexo. Os resultados exibindo Z-Scores de -2,0 DP ou abaixo podem sugerir causas secundárias de osteoporose (Consenso de osteoporose Brasil)¹¹⁹.

Tabela 6 – Classificação da Osteoporose segundo Organização Mundial de Saúde (OMS)

Crítérios de diagnóstico*	Classificação
$T \geq -1$	Normal
$-2,5 < T < -1$	Osteopenia (baixa massa óssea)
$T \leq -2,5$	Osteoporose
$T \leq -2,5 + \text{fratura}$	Osteoporose grave

*Classificação da OMS baseada no Índice T (T-score). Índice T indica o número de desvios padrão acima ou abaixo da média de pico de densidade de massa óssea do adulto jovem¹¹⁹.

Segundo Matsudo et al.¹²⁰, o pico de DMO refere-se à quantidade máxima de osso que um indivíduo pode obter quando o esqueleto atinge o estado totalmente consolidado¹²⁰. Embora 40% a 80% da determinação do pico de DMO possa ser atribuído à hereditariedade^{121,122}, o restante 20% a 60% é determinado pelos fatores ambientais, como por exemplo nutrição e atividade física^{121,122,123}. Especificamente, o aumento da ingestão de alimentos ricos em cálcio durante a infância e a adolescência estaria associado ao acréscimo no pico de massa óssea^{122,124}.

Obviamente, o pico de DMO parece se relacionar de maneira importante com a presença ou ausência de IL. Por exemplo, Di Stefano et al.⁶⁴ demonstraram que, quando somente a má absorção de lactose está presente, sem a presença de sintomas, as alterações na DMO não estariam associadas à ingestão de cálcio, mas quando os sintomas de IL estão presentes, uma menor ingestão de cálcio e redução da DMO são evidenciados. Adicionalmente, os autores encontraram também que os portadores de IL não conseguiam atingir pico de DMO normal, tanto no fêmur como na lombar, apresentando valores sugestivos de osteopenia. Corroborando com esses achados, Vondracek et al.¹²⁵ demonstraram que indivíduos com IL são

incapazes de atingir um PMO normal nos sítios lombar e fêmur, correspondendo a uma probabilidade de fratura maior.

Mesmo após o pico de massa óssea, o consumo de cálcio permanece importante na prevenção da perda óssea de portadores de IL. Ennatah et al.¹²⁵ conduziram um ensaio clínico populacional em mulheres em pós-menopausa má absorvedoras de lactose, sem sintomas de IL, e verificaram que a má absorção de lactose por si só não é um fator de risco para o desenvolvimento da osteoporose, desde que tenha um suprimento constante de cálcio dietético biodisponível, para garantir a massa óssea. Além disso, Obermayer- Pietsch et al.²² verificaram que a presença do sintoma é que define a redução na ingestão de cálcio e DMO. Esses autores também demonstraram que a incidência de fratura foi significativamente associada com a presença da doença.

Considerações finais

A partir dos estudos revisados, pode-se concluir que a intolerância a lactose é determinada geneticamente, mas apresenta também um aumento na incidência com o avanço da idade, caracterizando a má absorção do tipo adulto. A maioria dos dados existentes confirma a hipótese de que a intolerância a lactose como um fator contribuinte para a baixa ingestão de cálcio e o desenvolvimento da osteoporose. Assim, a baixa ingestão de leite e a redução na ingestão de cálcio no indivíduo com IL podem influenciar de maneira importante a saúde óssea. Nesse sentido, estratégias devem ser adotadas no sentido de corrigir ou compensar a dieta, principalmente, quando for diagnosticada a presença de intolerância a lactose acompanhada de baixa

ingestão de cálcio e deficiência nutricional de vitamina D, tanto para aqueles indivíduos que toleram o consumo de leite e que fazem uso de alimentos com baixa lactose, bem como, para aqueles indivíduos intolerantes a lactose que não ingerem leite e derivados devidos a fortes sintomas gastrointestinais.

Da mesma forma, é recomendada a realização do exame de densitometria óssea (DXA) para verificar a saúde óssea. Com isso, o acompanhamento periódico e sistemático da DMO em indivíduos com IL poderia auxiliar na elaboração de um tratamento mais adequado para a manutenção de massa óssea de portadores de IL. É importante ressaltar que clinicamente, os sintomas de IL não trazem riscos à vida do paciente, mas representam um desconforto para aqueles que apresentam reações adversas. Dependendo do caso, pode haver uma perda na produtividade, exclusão da vida social e das atividades esportivas e de lazer. Dessa forma um tratamento mais eficiente proporcionaria a esses indivíduos uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Auricchio S & Troncone R. Genetically determined disaccharidase deficiencies. In: Walter WA; Durie P; Hamilton JR; Walter-Smitih JÁ; Watkins JB, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. Ontario: BC Decker Inc, 2000. p. 677-700.
2. Hovde O, Farup PG. A comparison of diagnostic tests of lactose malabsorption: which one is the best?. BMC Gastroenterology 2009, 9:82.
3. Jellema P, Schellevis FG, Van Der Windt DAWN, Kneepkens CMFD, Hvan Der Horst HE. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic

- review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *Q J Med* 2010; 103:555–572.
4. Sahi T & Launiala K. Genetics and lactase persistence. Historical review and the terminology. *Scand J Gastroenterol.* 1994a; suppl.202:1-6.
 5. Beyrlein L, Pohl D, Delco F, Stutzs B, Fried M, Tutuian R. Correlation between symptoms developed after the oral ingestion of 50g lactose and results of hydrogen breath testing for lactose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(8):659-665.
 6. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: A new perspective on an old problem. *Postgrad Med J.* 2005;(81):163-173.
 7. Solomons NW. Fermentation, fermented foods and lactose intolerance. *European Journal of Clinical Nutrition* (2002) 56, Suppl 4, S50–S55.
 8. Bayless TM. Disaccharidase deficiency. *J.Am.Diet.Assoc.* 1972.60: 478-482.
 9. Johnson JD, Kretchmer N, Simoons FJ. Lactose malabsorption: its biology and history. *Adv.Pediatr.* 1974.21: 197-237.
 10. Suarez FL & Savaiano DA. Levitt.M.D.The treatment of lactose intolerance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995;(9):589-597.
 11. Buller HA, Rings EHHM, Montgomery RK, Grand RJ. Clinical aspects of lactose intolerance in children and adults. *Scand J Gastroenterol* 1991;suppl 188:73-80.
 12. Sibley, E. Carbohydrate intolerance: Current Opinion in Gastroenterology. 2004;(20):162-167.

13. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, Ylisaukko-Oja T, Komu H, Varilo T et al. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;78:339–344.
14. Claudia C. Robayo-Torres, MD, and Buford L. Nichols, MD. Molecular Differentiation of Congenital Lactase Deficiency from Adult- Type Hypolactasia. *Brief Critical Review* February 2007: 95–98.
15. Torniainen S, Savilahti E, Järvelä I. Congenital lactase deficiency-a more common disease than previously thought? *Duodecim.* 2009; 125(7):766-70.
16. Philips AD, Avigad S, Sacks J, Rice SJ, France NE, Walker-Smith JA. Microvillous surface area in secondary disaccharidase deficiency. *Gut.*, 1980.21: 44-48.
17. Walker-Smith JÁ. Lactose intolerance. In: Gracey M, Walker-Smith JÁ. eds. *Diarrheal disease.* Philadelphia: Vevey/Lippincott-Raven.1997.p.171-189.
18. Swargety DL, Walling AD, Klein RM. Lactose intolerance. 2002;9(64):1845-1850.
19. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *Journal of the American College of Nutrition.* 2000;19: (9): 165-175.
20. Savaiano D. Lactose intolerance: an unnecessary risk for low bone density. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2011;67:161-71. Epub 2011 Feb 16.

21. Carroccio A, Montalto G, Cavera G, Notarbatolo AA. lactose Intolerance and self-reported Milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. *J Am Coll Nutr.* 1998.(17):631-636.
22. Obernayer-Pietsch MB, Gugatschka M, Reitter S, Plank W, Strele A, Walter D, et al. Adulthood-type hypolactasia and calcium availability: decreased calcium intake or impaired calcium absorption? *Osteoporos International.* 2007;18:445-451.
23. NIH Consensus Development Conference Statement on lactose intolerance. 2010. Volume 27, Number 2. February 22–24, 2010.
24. Young E, Stoneham M.D, Pretuckevitch A, Barton J, Rona A. A population study of food intolerance. *Lancet.* 1994 ;343:1127-1130.
25. Ferreira CT & Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J).* 2007.Jan-Feb;83(1):7-20.
26. Johansson S.G, Dahl, R, Friedman P.S, Lanier B.Q, Lockey R.F. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of nomenclature review Committee on the World Allergy Organization, October 2003. *Journal Clinical Immunology.* 2004; 81:693-836.
27. Baral V.R & Hourihane J.O. Food Allergy in children. *Postgrad Med journal.* 2005; 81:693-701.
28. Venter C. Cow's milk protein allergy and other food hypersensitivities in infants. *J Fam Health Care.* 2009;19(4):128-34.
29. Argnani F, Di Camillo M, Marinaro V, Foglietta T, Avallone V, Cannella C, Vernia P. Hydrogen breath test for the diagnosis of lactose intolerance, is the routine sugar load the best one? *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 28;14(40):6204-7.

30. Séva-Pereira A. Malabsorção de lactose do adulto em uma população brasileira. [tese]. Universidade Estadual de Campinas.1981.
31. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna R, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol.*2006;12(2);187-191.
32. Johnson JD, Kretchmer N, Simoons FG. Lactose malabsorption: its biology and history. *Adv.Pediatr.*, 21: 197-237, 1974.
33. Bayless TM, Christopher NI, Boyer SH. Autosomal recessive inheritance of intestinal lactase deficiency: evidence from ethnic differences. (abstract).*J.Clin.Invest.*1969.48:6a.
34. Waard H. Lactose in yogurt (letter). *Lancet.*1980.1:605.
35. Simoons FJ. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations; II. A culture historical hypothesis. *Am.J.Dig.Dis.*1970.15: 695-710.
36. Lee DE & Lillibridge CB. A method for qualitative identification of sugars and semi quantitative determination of lactose content suitable for a variety of foods. *Am.J.Clin.Nutr.*1976. 29: 428-440.
37. Welsh JD, Poley JR, Bhatia M, Stevenson DE. Intestinal disaccharidase activities in relation to age, race, and mucosal damage. *Gastroenterology.*1978. 75: 847-855.
38. Sunshine P & Kretchmer N. Studies of small intestine during development; III. Infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharidases. *Pediatrics*, 34: 38-50, 1964(a).

39. Varenna M, Binelli L, Casari S, Zucchi F, Sinigaglia L. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;(86):639-643.
40. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Alimentary pharmacology e therapeutics* 2008;(2);93-103.
41. Jorge AR & Rodrigues SC. Papel dos nutrientes na prevenção e no tratamento da osteoporose. *Rev Brás. Nutr. Clin.* 2009;(1):66-71.
42. Smith GD, Lawlor DA, Timpson NJ, Baban J, Kiessling M, Day IN, et al. Lactase persistence-related genetic variant: population substructure and health outcomes. *European Journal of Human Genetics* (2009) 17, 357–367.
43. Beyer PL. Terapia nutricional para distúrbios do trato gastrointestinal inferior. In: Mahan, L.K, Escott, S.S.K: alimentos, nutrição & dietoterapia. São Paulo: Roca, 2005.p.648-687.
44. Olds LC, Ahn JK, Sibley E. 213915*G DNA polymorphism associated with lactase persistence in Africa interacts with Oct-1. *Hum Genet* .2011129:111–113. Epub 2010 Oct 20.
45. Solomons NW. Evaluation of carbohydrate absorption: the hydrogen breath test in clinical practice. *Clin Nutr.* 1984;3:71-78.
46. Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR, Cummings JH. Production, metabolism and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology.* 1992; 102:1269-1277.
47. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br. J. Nutr.*, v. 87, p. s169-s177, 2002.

48. Bhatia V. Dietary calcium intake - a critical reappraisal. *Indian J Med Res.* 2008 Mar;127(3):269-73.
49. Tortora Gerard & Grabowski Sandra. *O Sistema Esquelético: Técido Ósseo. Princípios de Anatomia e Fisiologia.* 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
50. Mundy GD & Oyajobi BO. Bone remodeling. In: FAVUS MJ (Org). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5.ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research. 2003. p. 46-58.
51. Liedert A, Kaspar D, Augat P, Ignatius A, Claes L. In: Kamkin A, Kiseleva I, editors. *Mechanobiology of Bone Tissue and Bone Cells. Mechanosensitivity in Cells and Tissues.* Moscow: Academia; 2005.
52. Looker AC: Dietary calcium: Recommendation and intakes around the world. In: Weaver CM, Heaney RP, editors. *Calcium in the Human Health,* 1.a ed, Totowa, New Jersey, Humana Press, 2006. p.105-27.
53. Sentipal JM, Watdlaw GM, Mahan J. Influence of calcium intake and growth indexes on vertebral bone mineral density in young females. *Am J Clin Nutr.* 1991.540:425-429.
54. Grüdtner V.S, Weingrill P, Fernandes A.L. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. artigo de revisão. *Rev Bra reumatol.* 1997.vol.37.n.3.mai/jun.
55. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *Journal of the American College of Nutrition,* New York. 2000. v. 19, p. 83S-99S.
56. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem* 88: 387–393, 2003.

57. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev.* 2005 Jan;85(1):373-422. Review.
58. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2010 Aug;47(4):181-95. Review.
59. Van de Graaf SF, Boullart I, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels TRPV5 and TRPV6 by 1 α ,25-dihydroxy Vitamin D₃ and dietary Ca²⁺. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:303-8.
60. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*; 367: 2010 - 2018, 2006.
61. Sally P. Weaver, PhD, MD; Cindy Passmore, MA; Ben Collins; Eugene Fung, MD. Vitamin D, Sunlight Exposure, and Bone Density in Elderly African American Females of Low Socioeconomic Status. *Clinical Research and Methods.* Vol. 42, No. 1. 2010.
62. National Research Council (NRC). Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington (DC): National Academy Press; 1997.
63. Ondrack KS & Morgan DW. Physical activity, calcium intake and bone health in children and adolescents. *Sports Med.* 2007;37:587-600.
64. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Cecchetti L, Minguzzi L, Strocchi A, et al. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002; (122):1793-1799.
65. Gordon CM. Normal bone accretion and effects of nutritional disorders in childhood. *J Womens Health.* (Larchmt) 2003;12:137-43.

66. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res.* 2004 Jan;19(1):42-7.
67. Kudlacek S, Freudenthaler O, Weissböcker H, Scheinder B, Willvonseder R. Lactose intolerance: A risk factor for reduced bone mineral density and vertebral fractures?. *Journal Gastroenterology.* 2002; 37:1014-1019.
68. Corazza GR, Benati G, Di Sario A, Tarozzi C, Strocchia A, Passerim M, et al. Lactose intolerance and bone mass in postmenopausal Italian women. *Br.J.Nutr.* 1995; (73):479-487.
69. Honkanen R, Kröger H, Alhava E, Turpeinen P, Tuppurainen M, Saarikoski S. Lactose intolerance associated with fractures of weight-bearing bones in Finnish women aged 38-57 years. *Bone.* 1997;(21):437-477.
70. Pereira GAP, Genaro PS, Pinheiro MM, Zejnfeld VL, Martini LA. Dietary calcium – strategies to optimize intake. 2009. *Rev Bras Reumatol* 2009;49(2):164-80.
71. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, Levitt M. Lactose intolerance and health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2010 Feb;(192):1-410.
72. Gugatschka M, Dobnig H, Fahrleitner-Pammer A. Molecularly-defined lactose malabsorption, milk consumption and anthropometric differences in adult males. *QJM.* 2005;(98): 857-863.

73. Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (Suppl): 543s-548s.
74. Soy milk and related product. In: *FAO AGRICULTURAL SERVICES BULLETIN*. n.97. Technology of production of edible and protein products from soybeans. Rome. 1992.
75. Ashmead HD. *Nutrição & Aminoácidos quelatos*. 1ed. Rio de Janeiro: Attar. 1996.
76. Creighton DL, Morgan AL, Boardley D, Brolinson PG. Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes. *J Appl Physiol*. 2001;90:565-70.
77. Ingram CJ, Raga TO, Tarekegn A, Browning SL, Elamin MF, et al. Multiple Rare Variants as a Cause of a Common Phenotype: Several Different Lactase Persistence Associated Alleles in a Single Ethnic Group. *J Mol Evol*. 2009. Dez;69(6):579-88. Epub 2009 Nov 24.
78. Jarvis KJ & Miller DG. Overcoming the barrier of lactose intolerance to reduce health disparities. *J Natl Med Assoc*. 2002. Feb;94(2):55-66.
79. Martínez R & Méndez LFP. Intolerância a La Lactosa. *Revista española de enfermedades digestivas*. (Madrid). 2006;98 (2): 143.
80. Keith JN, Nicholls J, Reed A, Kafer K, Miller GD. The prevalence of self-reported lactose intolerance and the consumption of dairy foods among African American adults are less than expected. *J Natl Med Assoc*. 2011 Jan;103(1):36-45.
81. Lehtmäki T, Hemminki J, Rontu R, Mikkilä V, Räsänen L, Laaksonen M, et al. O. The Effects of Adult-Type Hypolactasia on Body Height

- Growth and Dietary Calcium Intake From Childhood Into Young Adulthood: A 21-Year Follow-up Study—The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Pediatrics*.2006;(118);4.
82. Ingram CJE, Mulcare CA, Quezada-Civillo R, Nichols BL. Dissaccharide digestion: Clinical and molecular aspects. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;(4):276-287.
83. Lokki AI, Järvelä I, Israelsson E, Maiga B, Troye-Blomberg M, et al. Lactase persistence genotypes and malaria susceptibility in Fulani of Mali. *Malar J*. 2011 Jan 14;10:9.
84. Sevá-Pereira, A. Milhões de brasileiros adultos não toleram um copo de leite / Millions of adult brazilians do not tolerate a glass of milk. *GED gastroenterol. endosc. DIG. nov.-dez*.1996;15(6):196-200.
85. Sparvoli AC. Malabsorção de lactose do adulto. Prevalência na população sulina. Aspectos genéticos e evolutivos do polimorfismo da atividade de lactase. 134f [Tese de doutorado] – Campinas: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). 1990.
86. Babu J, Kumar S, Babu P, Prasad JH, Ghoshal UC. Frequency of lactose malabsorption among healthy southern and northern Indian populations by genetic analysis and lactose hydrogen breath and tolerance tests. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jan;91(1):140-6.
87. Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase nonpersistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:371–376.

88. Shaw JM & Witzke KA. Exercise for Skeletal Health and Osteoporosis Prevention. In: ACSM'S RESOURCE. Manual for guidelines for exercise testing and prescription.3.ed. Baltimore: Willians and Wilkins, 1998. P.288-239.
89. Law D, Conklin J, Pimentel M. Lactose Intolerance and the Role of the Lactose Breath Test. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1726–8.
90. Hertzler SR & Savaiano DA. Colonic adaption to daily lactose deeding in lactose maldigesters reduces lactose inolerance. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:232-236.
91. Savaiano DA, Abdelhak A DAG, Smith DE, Levitt MD. Lactose malabsorption from yogurt, pasteurized yogurt, sweet acidophilus milk, and cultured milk in lactase deficient individuals. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1219-23.
92. Brummer KH, Karibe M, Stockbüggtter RW. Lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterology.* 1993;28 suppl 200:65-69.
93. Alliet P, Kretchmer N, Lebenthal E. Lactase deficiency, lactose malabsorption and lactose intolerance and nutrition in Infancy. New York: Raven Press, 1989. p:452-472.
94. Järvelä IE. Molecular genetics of adult-type hypolactasia. *Annals of Medicine.* 2005;(37):179-185.
95. Murillo AZ. Intolerancia alimentaria. *Endocrinology Nutrition* 2009;56(5):241-250.
96. Sevá-Pereira A, Silva RCMA, Pereira-Filho RA. Medida do H₂ expirado no diagnóstico da má absorção de lactose. *Arq Gastroenterol* 1999; 36:18-26.

97. Cardoso AP, Laureano AM, Bulhões AC, Oliveira SF, Matte US, Silveira TR. Análise molecular de hipolactasia primária: Teste implementado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev HCPA 2008;28 (supl).
98. Leis R, Tojo R, Pavón P, Doweles A. Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997;25:296-300.
99. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications pitfalls in interpretation. Am J Gastroenterol. 2002; 97:1113-1126.
100. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. Scan J. Gastroenterol 1994;(29)Suppl 202;78(2):113-119.
101. Stellaard F & Geypens B. European interlaboratory comparison of breath CO₂ analysis. Gut. 1998;43 suppl 3: 2-6.
102. Vonk RJ, Stellaard F, Hoekstra H, Hoestse HA. ¹³C carbohydrate breath test. Gut. 1998;43 suppl 3:20-22.
103. Rasinperä H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Tötterman N, Lindahl H, Järvelä I, Kolho KL. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. Gut. 2004 Nov;53(11):1571-6.
104. Ghoshal UC, Kumar S, Chourasia D, Misra A. Lactose hydrogen breath test versus lactose tolerance test in the tropics: does positive lactose tolerance test reflect more severe lactose malabsorption? Trop Gastroenterol. 2009 Apr-Jun;30(2):86-90.
105. Paige DM, Bayless TM, Dellinger WS Jr. Relationship of milk consumption to blood glucose rise in lactose intolerant individuals. Am.J.Clin.Nutr., 1975(a).28: 677-680, 131.

106. Peternel WW. Lactose tolerance in relation to intestinal lactase activity. *Gastroenterology*.1965;48: 299-306.
107. Isokoski M, Jussila J, Sarna S. A simple screening method for lactose malabsorption. *Gastroenterology*. 1972. 62: 28-32.
108. Barbieri D & Ramos IG. O tubo digestivo da criança desnutrida. *Clin Pediatr (São Paulo)*1979,3:10-17.
109. Caballero B, Solomons NW, Torún B. Fecal reducing substances and breath hydrogen excretion as indicators of carbohydrate malabsorption . *J Pediatric gastroenterol Nutr*.1983;2:487-490.
110. Walter-Smith JÁ. Mechanisms of malabsorption and secretion. In: *Diseases of the small intestine in childhood*. Oxford: Isis Medical Media Ltd. 1997.p.63-86.
111. Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe GP. Lactose Intolerance Symptoms Assessed by Meta-Analysis: A Grain of Truth That Leads to Exaggeration. *J Nutr*. 2006 Apr; 136(4):1107-1113.
112. Mattar R, Monteiro SM, Villares CA, Santos FA, Silva MKJ, Carrillo FJ. *Nutrition Journal*; Short report..Frequency of LCT -13910 C>T single nucleotide polymorphism associated with adult-typ hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups.2009:1-3.
113. Flood MT & Kondo M. Toxicity evaluation of a beta-galactosidase preparation produced by *Penicillium multicolor*. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2004;40:281-92.

114. Genant HK. Qual é o arsenal diagnóstico da osteoporose? In: Conferencia Internacional de Consenso em Osteoporose; 1996 Maio; Amsterdam, Holanda. Vitória: Copisol; 1996. p. 18-23.
115. Plaper PG. Osteoporose e exercícios. Revista Hospital Clinica faculdade Medicina.São Paulo.1997;(52):163-170.
116. Martin AD, Bailey DA, Mckay HA, Whiting S. Bone mineral and calcium accretion during puberty. American Journal Clinical Nutrition.1997;(66):611-615.
117. Tothill P, Hannan WJ. Precision and accuracy of measuring changes in bone mineral density by dual-energy X-ray absorptiometry. Osteoporos Int (2007) 18:1515–1523.
118. WHO study group: Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Geneva, World Health Organization, 121-129, 1994.
119. Pinto Neto et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose.Rev Bras Reumatol.2002; Nov/dez.42:(6):343-354.
120. Matsudo SMM & Matsudo VKR. Osteoporose e atividade física. Revista Brasileira da Ciência e Movimento.v.5,p.33-39.1991.
121. Pande I & Francis MR. Best practice % Research Clinical Rheumatology. 2001;(15);3; 415-427.
122. Bonjour JP, Chevalley T, Rizzoli R, Ferrari S. Gene-environment interactions in the skeletal response to nutrition and exercise during growth. Med Sport Sci. 2007;51:64-80.
123. Russell RM. The aging process as a modifier of metabolism. Am J Clin Nutr. 2000 Aug;72(2 Suppl):529S-32S.

124. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1232S-39S.
125. Ennatah N, Pekkari T, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Järvelä I. Genetically defined adult-type hypolactasia and self-report lactose intolerance as risk factors of osteoporosis in Finnish postmenopausal women. *European journal of Clinical Nutrition*. 2005;(59):1105-1111.

artigo: artigo de resultados

SALOMÃO NA, AMANDIO ARG, LIMA-SILVA A
E. INGESTÃO DE CÁLCIO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM MULHERES
ADULTAS
INTOLERANTES À LACTOSE.
Artigo a ser submetido à Revista de Nutrição

Ingestão de cálcio e densidade mineral óssea em mulheres adultas intolerantes
à lactose

Calcium intake and bone mineral density in adult women with lactose
intolerance

Najoua Adriana SALOMÃO¹

Thays de Ataíde e SILVA¹

Amandio Aristides Rihan GERALDES¹

Adriano Eduardo LIMA-SILVA¹

RESUMO

Introdução

A intolerância à lactose é uma síndrome clínica caracterizada por um ou mais sintomas após a ingestão de substâncias que contêm lactose, como dor abdominal, diarreia, náusea, flatulência e/ou distensão abdominal. Associada à baixa ingestão e à absorção de produtos lácteos, pode levar ao aporte inadequado de cálcio e diminuição da densidade mineral óssea.

Objetivo

Comparar a ingestão de cálcio e a densidade mineral óssea entre mulheres adultas portadoras de intolerância à lactose e suas congêneres não portadoras da doença.

Métodos

A amostra foi composta por 60 mulheres jovens adultas (20 a 40 anos), separadas em dois grupos: 30 diagnosticadas com intolerância à lactose e 30 saudáveis. A ingestão de cálcio foi avaliada por três autorregistros alimentares,

e a densidade mineral óssea do colo do fêmur por Absortometria Radiológica de Dupla Energia.

Resultados

A densidade mineral óssea do colo do fêmur ($0,86 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ vs $0,77 \pm 0,12 \text{ g/cm}^2$) e fêmur total ($1,14 \pm 0,14 \text{ g/cm}^2$ vs $1,06 \pm 0,12 \text{ g/cm}^2$) foram menores ($P < 0,05$) para as portadoras de intolerância à lactose do que para o grupo-controle, mas não houve diferença significativa na densidade mineral óssea para corpo inteiro ($1,14 \pm 0,15 \text{ g/cm}^2$ vs $1,08 \pm 0,09 \text{ g/cm}^2$, $P > 0,05$). Além disso, a ingestão de cálcio foi menor para intolerantes à lactose do que para o grupo-controle ($250,5 \pm 111,7 \text{ mg.dia}^{-1}$ vs $659,7 \pm 316,1 \text{ mg.dia}^{-1}$, $P < 0,05$).

Conclusão

Os resultados do presente estudo sugerem que o aparecimento de sintomas de intolerância pode influenciar a massa óssea devido a uma redução da ingestão de cálcio.

PALAVRAS-CHAVE: má-absorção de lactose; lactase; leite; osso.

ABSTRACT

Introduction

Lactose intolerance is a clinical syndrome characterized by one or more symptoms after the ingestion of substances that contain lactose such as abdominal pain, diarrhea, nausea, flatulence and/or bloating. Associated with low intake and absorption of milk products, it can lead to inadequate calcium intake and decreased bone mineral density.

Objective

To compare the calcium intake and bone mineral density between adult women with lactose intolerance and their counterparts without the disease.

Methods

Sixty adult women (from 20 to 40 years) were separated into two groups: 30 diagnosed with lactose intolerance and 30 healthy. It evaluated calcium intake using three 24-hours recalls and bone mineral density of the femur using a dual energy radiological absorptiometry method.

Results

The bone mineral density of the femoral neck ($0.86 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ vs $0.77 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$) and femoral total ($1.14 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2$ vs $1.06 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$) were lower ($P < 0.05$) for the lactose intolerance group than for the control, but there was no significant difference for the entire body bone density ($1.14 \pm 0.15 \text{ g/cm}^2$ vs $1.08 \pm 0.09 \text{ g/cm}^2$, $P > 0.05$). Also, the calcium intake was lower for the lactose intolerant than for the control ($250.5 \pm 111.7 \text{ mg.day}^{-1}$ vs $659.7 \pm 316.1 \text{ mg.day}^{-1}$, $P < 0.05$).

Conclusion

The results of this study suggest that the appearance of intolerance symptoms may influence bone density due to reduction in calcium intake.

KEY-WORDS: malabsorption; lactase; milk; bone.

INTRODUÇÃO

O leite é uma excelente fonte de proteína animal e o constituinte dietético mais adequado como fonte de cálcio¹. Entretanto, a capacidade de digerir a lactose contida no leite depende da presença e da atividade da enzima lactase^{2,3}, cuja atividade diminui com o passar dos anos devido a uma redução na sua quantidade no intestino, ocasionando a má-absorção da lactose^{4,5,6}.

Na maior parte da população mundial, após o desmame, há um declínio gradual na atividade da lactase, um fenômeno denominado hipolactasia. O declínio nos níveis de lactase é progressivo durante a infância e a adolescência, havendo um aumento nas taxas de má-absorção de acordo com a idade^{7,8}. Nos casos em que a má-absorção de lactose avança para o estágio de intolerância à lactose (IL), os indivíduos portadores apresentam uma série de reações adversas após ingestão de leite e seus derivados: diarreia, flatulência, náusea, dor e distensão abdominal^{9,10}. A presença dessas reações pode levar a um menor consumo de leite e derivados e, conseqüentemente, a uma ingestão insuficiente de cálcio, predispondo seus portadores a maiores riscos para o desenvolvimento da osteoporose^{10,11}.

Nesse contexto, estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de comparar a ingestão de cálcio diário e a densidade mineral óssea (DMO) entre mulheres saudáveis e portadoras de IL^{12,13,14}. Corazza et al.¹⁵ verificaram que a DMO e o consumo de cálcio eram menores em mulheres em pós-menopausa que apresentavam má-absorção de lactose e sintomas de IL quando comparadas àquelas que apresentavam apenas má-absorção, mas sem sintomas, ou com aquelas do grupo-controle. Da mesma forma, Matlik et al.¹⁶

verificaram que a ingestão de cálcio e a DMO eram menores em meninas de 10 a 13 anos com sintomas de IL do que nas meninas de mesma idade consideradas apenas má absorvedoras sem sintomas, ou das meninas não intolerantes. Dessa maneira, a presença do sintoma de IL, e não a atividade isolada da enzima lactase, é que atua como fator determinante na redução no consumo de cálcio e, por consequência, na redução da DMO, o que sugere que a não digestão da lactose no organismo leva a sua não absorção por falta da hidrólise dessa molécula em seus constituintes glicose e galactose. O acúmulo de lactose no intestino induz à fermentação por microrganismos intestinais, o que resulta na formação de gases como metano, dióxido de carbono e hidrogênio, que são responsáveis pela flatulência, distensão e dor abdominal, sintomas característicos da IL. Além disso, a presença de lactose não absorvida no lúmen intestinal aumenta a pressão osmótica, retendo água e aumentando o trânsito intestinal, o que resulta em fezes amolecidas e diarreia, podendo levar a uma absorção comprometida de cálcio¹⁷ e à utilização do cálcio ósseo para a manutenção desse mineral no sangue e dos níveis de cálcio neural¹⁰.

O tratamento para indivíduos IL consiste basicamente da não ingestão de produtos lácteos na dieta. Isso se torna um problema, pois esses alimentos são fontes primárias de cálcio, e, considerando que o corpo perde quantidades consideráveis desse mineral diariamente, torna-se necessário um suprimento constante de cálcio biodisponível para garantir a DMO.

Alguns estudos longitudinais realizados com crianças até a idade adulta demonstraram que, com o passar dos anos, a ingestão de cálcio diminui. Nesses estudos, a presença de sintomas gastrointestinais levaram esses

indivíduos a não consumirem leite e derivados, o que reduziu a quantidade de cálcio ingerida, deixando esses indivíduos suscetíveis à redução da DMO^{15,16}.

Outros estudos de comportamento em relação ao consumo de leite nesses indivíduos apontam que, ao se evitar o consumo de produtos lácteos, há uma redução da DMO e uma maior incidência de fraturas ósseas^{10,15,18}. Da mesma forma, Di Stefano et al.¹⁹ compararam a ingestão de cálcio e a DMO em indivíduos adultos (~28 anos) saudáveis e portadores de IL. Os autores concluíram que a ingestão de cálcio e a DMO da coluna lombar e do fêmur proximal eram menores no grupo de portadores de IL. Entretanto, a amostra utilizada pelos autores foi composta de homens e mulheres reunidos em um único grupo, o que impossibilita identificar o efeito isolado da IL sobre a DMO, uma vez que o risco de diminuição da DMO é diferente entre os gêneros. De fato, a redução do osso trabecular e do osso cortical com o avanço da idade é de aproximadamente 25-35% para as mulheres, e de apenas 5-15% para os homens²⁰. As mulheres também apresentam menor absorção de cálcio pelo intestino do que os homens²⁰. Dessa forma, o sexo feminino apresenta maior risco de desenvolver osteoporose quando comparado ao masculino²¹. Assim, um estudo utilizando uma amostra exclusiva de mulheres adultas com IL torna-se necessário.

O objetivo do presente estudo foi comparar a ingestão de cálcio e a DMO entre mulheres adultas portadoras de IL e suas congêneres não portadoras da doença. A hipótese do estudo é de que a ingestão de cálcio e a DMO seriam menores no grupo IL quando comparadas com as do grupo-controle.

MÉTODOS

Amostra

Para estabelecer o número mínimo de participantes necessários para obter um *Power Effect* superior a 0,80 e com um valor de alfa inferior a 0,05, foram utilizados os dados de DMO descritos por Di Stefano et al.¹⁹ e os de consumo de cálcio descritos por Honkanen et al.¹². A partir do tamanho do efeito, calculado pelos valores de média e de desvio-padrão descritos por esses autores, e usando uma razão de alocação igual a um (grupo 1/grupo 2), constatou-se que seriam necessários sete sujeitos em cada grupo para identificar diferenças significantes relacionadas à DMO e 30 sujeitos para identificar diferenças significantes relacionadas ao cálcio. Portanto, considerando o custo operacional, optamos por utilizar 30 sujeitos em cada grupo. Assim, a amostra foi constituída por 60 mulheres jovens adultas, com idades entre 20 e 40 anos (tabela 1), divididas em dois grupos: 30 mulheres com IL (GIL) e 30 mulheres controle sem IL (GC). A amostra foi formada por mulheres caucasianas (24 mulheres no GC e 25 mulheres no GIL) e negras (seis mulheres no GC e cinco mulheres no GIL). Fizeram parte da amostra apenas mulheres não fumantes e que não apresentavam outras doenças que pudessem interferir na absorção de cálcio, como doença celíaca ou alergias alimentares²². Todos os sujeitos assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Alagoas (CEP/UFAL) para pesquisas envolvendo seres humanos (número do processo: 23065.010008/2009-71, aprovado em 19 de outubro de

2009) antes de sua inclusão na amostra. Os valores para idade, peso e estatura para cada um dos grupos são apresentados na tabela 1.

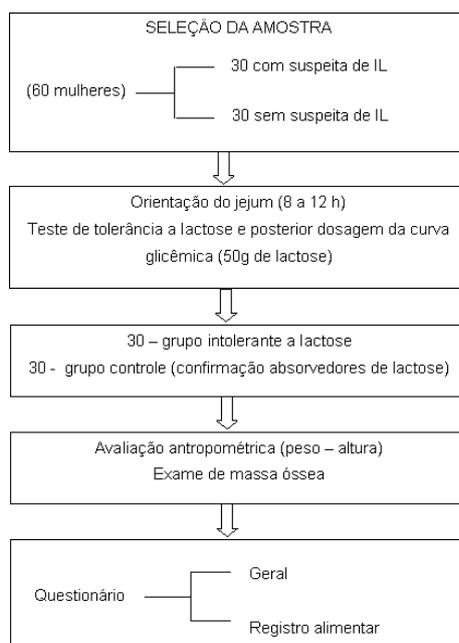
Tabela 1. Valores de idade, peso corporal e estatura nos grupos-controle e no grupo intolerante à lactose. Maceió (AL), 2011.

Variável	GC				GIL				p
	M	DP	Mínimo	Máximo	M	DP	Mínimo	Máximo	
Idade (anos)	31,9	6,9	24	43	31,6	7,5	24	44	0,874
Peso corporal (kg)	62,0	11,6	47,0	77,0	58,0	12,3	41,0	81,0	0,203
Estatura (cm)	160,8	5,8	150,0	166,0	160,8	6,6	51,5	172,0	0,685

GC: Grupo-Controle; GIL: Grupo Intolerante à Lactose; M: Média; DP: Desvio-Padrão (mínimo e máximo).

Desenho experimental

Inicialmente, todas as voluntárias realizaram um teste de tolerância à lactose. Posteriormente, foram mensurados o peso corporal e a estatura, seguidos pela realização do exame de absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) para verificar a DMO. Em seguida, as voluntárias responderam a um questionário feito na forma de entrevista sobre questões gerais (idade, presença de doenças que pudessem interferir na absorção de cálcio, uso de medicação e etnia) e foram orientadas a preencher três autorregistros alimentares, de modo que pelo menos um correspondesse a um final de semana. Todas as etapas realizadas no presente estudo estão descritas na figura 1.



Teste de sobrecarga de lactose e curva glicêmica

Todas as participantes realizaram os testes no período da manhã, tendo respeitado um jejum de oito a doze horas. As voluntárias foram submetidas à coleta de sangue venoso em três momentos, sendo a primeira dosagem em jejum (basal) e a segunda e terceira, 30 e 60 minutos após a ingestão de 50g de lactose respectivamente.

A quantidade total de sangue venoso retirado por coleta foi de 10ml. O sangue foi imediatamente centrifugado a 3000 rotações por minuto durante 10 minutos a 4°C para separação do soro. A concentração de glicose no soro foi medida através de reações colorimétricas, em um equipamento automatizado (OLYMPUS AU 400e, Olympus Optical do Brasil Ltda, São Paulo, BR). Todas as participantes foram orientadas a registrarem as possíveis ocorrências de sintomas de intolerância experimentados durante e no período de 24 horas após o teste.

O diagnóstico de má-absorção de lactose foi feito quando a glicemia, após a ingestão da lactose, aumentou menos do que 20mg/dl^{22,23}. O diagnóstico de IL foi confirmado a partir da combinação da má-absorção de lactose com a presença de sintomas (diarréia, constipação, enxaqueca, náuseas, flatulência, distensão e dor abdominal). Somente os indivíduos diagnosticados com má-absorção e que apresentaram sintomas de desconforto intestinal, durante ou após o teste, foram alocados para o grupo IL.

Quantificação da massa óssea

O teste do DXA é considerado como teste padrão ouro para a mensuração da DMO²⁴. Antes de iniciar o exame do DXA, o peso corporal e a estatura foram mensurados por uma balança mecânica (Filizola®, antropométrica 31, São Paulo, BRA) e por um estadiômetro profissional de parede (Physical, Terrazul®, São Paulo, BRA, respectivamente).

A DMO foi determinada por meio de um *scanner* da marca Hologic QDR 2000 (Hologic Inc, Walrtham, MA®). Esse teste foi realizado com as participantes em decúbito dorsal sob uma maca acoplada ao equipamento. Em seguida, uma haste movia-se por cima da participante, emitindo raios-X, iniciando da cabeça em direção aos pés²⁵. A partir da resistência encontrada pelos raios-X foi estimada a DMO. Todos os testes foram feitos por uma técnica especializada no procedimento. Os locais de análise de massa óssea foram colo do fêmur (CF), fêmur total (FT) e corpo inteiro. Os indivíduos com valores de escore T de massa óssea entre -1 e -2,5 desvios-padrão abaixo da média foram classificados como apresentando osteopenia, enquanto valores abaixo de -2,5, foram considerados como apresentando osteoporose²⁴.

Registros alimentares

As mulheres foram orientadas a preencher três autorregistros alimentares (horário, modo de preparo e quantidade dos alimentos consumidos em cada refeição), de modo que pelo menos um correspondesse a um dia de final de semana. Essas informações foram utilizadas para estimar o cálcio ingerido da alimentação²⁶. A média de cálcio ingerido foi expressa em miligrama por dia ($\text{mg}\cdot\text{dia}^{-1}$). A análise dos autorregistros alimentares foi realizada por uma nutricionista, por meio do *software* 3.0.9 Avanutri® (Avanutri informática Ltda, Rio de Janeiro, BR).

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas através de medidas de tendência central e desvio-padrão (média \pm DP). A homogeneidade da variância entre os grupos foi testada pelo teste de Levene. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação das variáveis dependentes (DMO e ingestão de cálcio) entre os grupos, utilizou-se o teste *t* de Student para amostras independentes. Todos os testes estatísticos foram realizados através do *software* SPSS (version 13.0, Chicago, USA), adotando-se para todos os tratamentos um nível A pontuação Z oferece uma comparação com indivíduos saudáveis da mesma idade, enquanto o escore T fornece uma comparação com adultos jovens saudáveis pareados para a mesma etnia²⁴, realizado de acordo com valores obtidos segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS).

RESULTADOS

As mulheres locadas no GIL apresentaram idade, peso e estatura similares aos do GC (Tabela 1), mas estas últimas apresentaram resultados negativos para o diagnóstico de IL, assim como não relataram desconforto ou qualquer outro sintoma durante ou após o teste de IL. Entretanto, das 30 mulheres do GIL, 29 declararam, após o teste de IL, episódios de diarreia (96,6%), 15 de constipação (50%), 21 de náuseas (70%), 30 de dor e distensão abdominal (100%), seis de enxaqueca (20%) e 30 de flatulência (100%). Pelo menos 95,5% das mulheres da amostra apresentaram mais que um desses sintomas após o teste, e 98% apresentaram rejeição à ingestão de alimentos ricos em lactose.

Densidade mineral óssea

A DMO do colo de fêmur e fêmur total do GIL foi significativamente mais baixa do que a do GC ($P < 0,01$ e $0,05$ respectivamente). Contudo, a DMO do corpo todo não foi diferente entre os grupos ($P > 0,05$).

Tabela 2. Densidade mineral óssea nos diferentes sítios para o grupo-controle e com intolerância à lactose. Maceió (AL), 2011.

VARIÁVEL	GC		GIL		<i>p</i>
	M	DP	M	DP	
DMO CF (g/cm ²)	0,86	0,13	0,77	0,12	0,01*
DMO FT (g/cm ²)	1,14	0,14	1,06	0,12	0,01*
Corpo todo (g/cm ²)	1,14	0,15	1,08	0,09	0,09

*significativamente diferente entre os dois grupos. GC: Grupo Controle; GIL: Grupo Intolerante à Lactose; DMO: Densidade Mineral Óssea; CF: Colo De Fêmur. FT: Fêmur Total. M: Média; DP: Desvio-Padrão

O Z escore não foi diferente entre GC e GIL para o corpo total ($0,43 \pm 1,04$ vs $-0,11 \pm 1,09$, respectivamente, $P > 0,05$). Entretanto, o Z escore do colo do fêmur e fêmur total foi significativamente mais baixo em GIL do que em GC ($-0,17 \pm 1,11$ e $-0,65 \pm 1,06$ vs $0,43 \pm 1,04$ e $0,14 \pm 1,25$, respectivamente, $P < 0,05$). De acordo com o escore T, no GC, 60% das mulheres foram classificadas como tendo massa óssea normal, 37% como tendo osteopenia e 3% tendo osteoporose. No GIL, 43% apresentaram massa óssea normal, 56% osteopenia e 3% osteoporose.

Ingestão de cálcio

O consumo de cálcio foi menor ($P < 0,001$) no GIL ($250,5 \pm 111,7 \text{ mg.dia}^{-1}$) quando comparado com o do GC ($659,7 \pm 316,1 \text{ mg.dia}^{-1}$).

DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: 1) Redução significativa no consumo de cálcio no GIL; 2) Diminuição na DMO tanto do CF quanto do FT no GIL.

Apesar dos resultados relevantes, o presente estudo apresenta algumas limitações que precisam ser mencionadas. A não utilização do teste de hidrogênio expirado para o diagnóstico da má-absorção da lactose talvez seja uma delas, uma vez que esse teste é um dos mais utilizados e precisos para o diagnóstico de má-absorção. Entretanto, o teste utilizado no presente estudo apresenta um alto grau de validade relatado na literatura^{22,23}, o que sugere que esse fator pode ter interferido minimamente nos resultados encontrados.

No presente estudo, verificou-se redução significativa no consumo de cálcio no GIL quando comparada ao grupo-controle ($250,5 \pm 111,7$ vs $659,7 \pm 316,1$ mg.dia⁻¹). Esses resultados estão de acordo com outros estudos que encontraram baixo consumo de cálcio para indivíduos com IL, com valores entre 400 mg.dia⁻¹ a 685 mg.dia⁻¹ para o grupo IL, e de 800 mg.dia⁻¹ à 905 mg.dia⁻¹ para o grupo- controle^{9,12,13,19,27}. Entretanto, os valores de ingestão de cálcio em ambos os grupos (controle e intolerante) do presente estudo são consideravelmente menores do que os relatados na literatura^{9,12,13,19,27}. Uma possível explicação para essa variação do baixo consumo de cálcio por indivíduos adultos saudáveis seria uma possível diferença cultural e de hábitos alimentares das mulheres do presente estudo em relação às recrutadas em outros estudos na literatura. Realmente, alguns estudos sugerem consumo inadequado e abaixo do recomendado de cálcio em algumas populações^{15,12,27}. Contudo, as diferenças no consumo de cálcio entre indivíduos com IL e controle relatados na literatura é de aproximadamente 285 mg.dia⁻¹ a 400 mg.dia⁻¹^{9,12,13,19,27}, muito similar à diferença encontrada no presente estudo (~ 400 mg.dia⁻¹). Assim, os resultados encontrados aqui reforçam a ideia de um menor consumo de cálcio por mulheres IL na idade adulta. Quando a absorção de cálcio pela dieta é insuficiente para repor as perdas diárias, o cálcio é retirado dos ossos, contribuindo para um balanço negativo no equilíbrio da remodelação óssea. Nesse sentido, alguns estudos encontraram diferenças significativas na DMO do CF entre o grupo-controle e o grupo com IL^{12,14,15,19,21}. No presente estudo, foram encontradas diferenças entre os grupos para a DMO do CF e FT de -10,5% e -6,5% respectivamente. Provavelmente, à medida que a DMO diminui, observa-se um aumento do risco de fratura

independente da idade²⁸. Ao avaliarmos a prevalência de osteoporose e osteopenia, observou-se que o grupo com IL apresentou 57% de casos de osteopenia e 3% de osteoporose, o que aumenta consideravelmente o risco de fraturas nesse grupo. Resultado similar foi encontrado por Di Stefano et al.¹⁹: 41% de osteopenia no CF nos indivíduos GIL. Assim, apesar de poderem existir outros fatores que poderiam afetar a DMO, tem-se o reduzido consumo de cálcio no GIL, muito abaixo dos 1000 mg.dia⁻¹ recomendados²⁹, um dos fatores determinantes para esse quadro. A baixa ingestão de cálcio se deve, provavelmente, a uma baixa ingestão de leite, queijo, iogurte e outros derivados em mulheres IL, conforme descrito na literatura^{15,27,28,30}. Assim, devido ao baixo consumo de leite e derivados, é esperado que exista um balanço negativo de cálcio e que se instale um quadro de fragilidade óssea compatível com osteopenia/osteoporose.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que mulheres adultas com IL apresentam um baixo consumo de cálcio dietético quando comparadas com mulheres saudáveis, provavelmente devido ao reduzido consumo de leite e derivados motivado pelos sintomas de IL. O baixo consumo de cálcio provavelmente levou a uma redução da DMO no colo do fêmur e fêmur total nos indivíduos com IL, predispondo à osteopenia e à osteoporose.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a equipe do Laboratório de Análises Clínicas de Alagoas (UNILAB), a equipe da Clínica Sonograf e a nutricionista Fabiana Palmeira pelo auxílio na análise dos autorregistros alimentares.

REFERÊNCIAS

1. Guéguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19(2 Suppl): 119S-136S.
2. Roberson CM. Lactose intolerance. *Ala Nurse.* 2004. 31(4): 23-4. ok
3. Uggini PL, Fagundes RLM. Tratamento dietético da intolerância à lactose infantil: Teor de lactose em alimentos. *Hig. Aliment.* 2006; 21(140): 24-9.
4. Hovde O, Farup PG. A comparison of diagnostic tests of lactose malabsorption: which one is the best? *BMC Gastroenterology* 2009, 9: 82. 10.1186/1471-230X-9-82
5. Robayo-Torres CC, Nichols BL. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev.* 2007; 65(2): 95–8. doi:10.1111/j.1753-4887.2007.tb00286.x
6. Sibley E. Carbohydrate intolerance: Current opinion in gastroenterology. 2004; 20(2): 162-7.
7. Ingram CJ, Raga TO, Tarekegn A, Browning SL, Elamin MF, Bekele E, *et al.* Multiple rare variants as a cause of a common phenotype: Several different lactase persistence associated alleles in a single ethnic group. *J Mol Evol.* 2009; 69(6): 579–88. doi:10.1007/s00239-009-9301-y
8. Di Stefano M, Terulla V, Tana P, Mazzocchi S, Romero E, Corazza GR. Genetic test for lactase non-persistence and hydrogen breath test: Is genotype better than phenotype to diagnose lactose malabsorption? *Dig Liver Dis.* 2009; 41(7): 474–9. doi:10.1016/j.dld.2008.09.020.

9. Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, Hall KE, *et al.* NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Health. NIH Consens State Sci Statements. 2010; 27(2): Epub ahead of print.
10. Savaiano D. Lactose intolerance: an unnecessary risk for low bone density. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2011; 67:161-71. doi: 10.1159/000325582.
11. Montalto M, Gallo A. Sufficient evidence that 12 g of lactose is tolerated by most adults with lactose malabsorption and intolerance but insufficient evidence on the effectiveness of therapeutical strategies tested so far. Evid Based Med. 2010; 15(6):172-3. doi: doi:10.1136/ebm1130.
12. Honkanen R, Kröger H, Alhava E, Turpeinen P, Tuppurainen M, Saarikoski S. Lactose intolerance associated with fractures of weight-bearing bones in finish women aged 38-57 years. Bone. 1997; 21(6):473-7. doi:10.1016/58756-3282/97/00172-5.
13. Kudlacek S, Freudenthaler O, Weissböerck H, Schneider B, Willvonseder R. Lactose intolerance: A risk factor for reduced bone mineral density and vertebral fractures? J Gastroenterol. 2002; 37(2):1014-9. doi: 10.1007/s005350200171.
14. Obemayer-Pietsch.M.B, Gugatschka M, Reitter S, Plank W, Strele A, Walter D, *et al.* Adult-type hypolactasia and calcium availability: decreased calcium intake or impaired calcium absorption? Osteoporos Int. 2007; 18(4): 445-51.10.1007/s00198-006-0251-6.
15. Corazza GR, Benati G, Di Sario A, Tarozzi C, Strocchi A, Passeri M, *et al.* Lactose intolerance and bone mass in postmenopausal Italian women. Br J Nutr. 1995; 73 (3): 479-87. doi:10.1079/BJN19950050.
16. Matlik L, Savaiano D, McCabe G, Vanloan M, Blue CL, Boushey CJ. Perceived Milk Intolerance Is Related to Bone Mineral Content in 10- to 13-Year-Old Female Adolescents. Pediatrics. 2007; 120(3): e669-e77. doi: 10.1542/peds.2006-1240.

17. Carroccio A, Montalto G, Cavera G, Notarbatolo AA. Lactose intolerance and self-reported Milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. *J Am Coll Nutr*. 1998 17(6): 631-6.
18. Aloha H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scan J Gastroenterol*. 1994; (29):Suppl.202;78(2):113-119.
19. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Cecchetti L, Minguzzi L, Strocchi A, *et al*. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002; 122 (7): 1793–9. doi:10.1053/gast.2002.33600.
20. Ulrich C.M, Georgiou CC, Snow-Harter CM, Gillis DE. Bone mineral density in mother–daughter pairs: Relations to lifetime exercise, lifetime milk consumption, and calcium supplements. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(1): 72-9.
21. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67(1): 18-24.
22. Séva-Pereira A. Malabsorção de lactose do adulto em uma população brasileira. [Doutorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 1981.
23. Isokoski M, Jussila J, Sarna S. A simple screening method for lactose malabsorption. *Gastroenterology*. 1972; 62(1): 28-32.
24. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994; 843: 1-129
25. Fornetti WC, Pivarnik JM, Foley JM, Fiechtner JJ. Reliability and validity of body composition measures in female athletes. *J Appl Physiol*. 1999; 87(3): 1114-22..
26. Crawford PB, Wang MC, Sabry ZI, Hudes M, VanLoan M, Davis D, *et al*. Adolescent diet is predictive of peak bone mass. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 356S.

27. Ennatah N, Pekkari T, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Järvelä I. Genetically defined adult-type hypolactasia and self-report lactose intolerance as risk factors of osteoporosis in Finnish postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr.* 2005 59(10): 1105-11. doi:10.1038/sj.ejcn.1602219.
28. Enattah NS, Kuokkanen M, Forsblom C, Nataraj S, Oksanen A, Jarvelä I, *et al.* Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(25): 3508-12.
29. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington (DC): National Academy Press; 2006.

Recebido em: 8/2/2012
Versão final em: 4/6/2012
Aprovado em: 25/6/2012

Considerando o importante papel do cálcio para a saúde óssea, bem como a relação de sua deficiência com a etiologia da osteoporose, é necessário cuidado especial para atingir as recomendações de ingestão desse micronutriente, principalmente para indivíduos que não fazem uso de alimentos ricos em cálcio. Nesse sentido, a massa óssea está associada a uma boa alimentação, e indivíduos com IL necessitam de um tratamento mais eficiente, com suplementação e re-estruturação dietética, o que proporcionaria a esse portador de IL uma melhor qualidade de vida.

Em especial, a perda óssea deveria ser detectada e corrigida por meio de um diagnóstico precoce. Nessa condição, é importante que se implante estratégias de diagnóstico visando à prevenção, como exame de densitometria óssea realizado anualmente, bem como, o acompanhamento periódico e sistemático da DMO. Dessa forma, os profissionais da área da saúde, poderiam elaborar um tratamento adequado para a manutenção de massa óssea de portadores de IL.

Nesse cenário, considera-se importante para indivíduos cuja quantidade de ingestão dietética não é suficiente para corrigir um estado de deficiência de cálcio, sugere-se a prescrição de suplementação de cálcio e vitamina D. Da mesma forma, crianças, adolescentes deveriam ser incentivados a participar de sessões de treinamento físico desde cedo, para a manutenção da massa óssea na idade adulta de maneira preventiva para a pós-menopausa.

Além disso, a implantação de campanhas públicas no sentido de enfatizar a importância do consumo de cálcio para a saúde óssea, em todas as fases da vida e, principalmente, para portadores de IL seria importante. Esclarecimentos básicos referentes a doença faz-se necessário. Por fim, a

exemplo de outros países, deveria ser estimulado para que torne possível encontrar em restaurantes e lanchonetes no Brasil a disponibilidade de produtos a base de leite de soja e/ou leite com teor reduzido de lactose.

1. Bayless TM. Disaccharidase deficiency. *J.Am.Diet.Assoc.* 1972.60: 478-482.
2. Johnson JD, Kretchmer N, Simoons FJ. Lactose malabsorption: its biology and history. *Adv.Pediatr.* 1974.21: 197-237.
3. Hovde O, Farup PG. A comparison of diagnostic tests of lactose malabsorption: which one is the best?. *BMC Gastroenterology* 2009, 9:82.
4. Sibley, E. Carbohydrate intolerance: Current Opinion in Gastroenterology. 2004;(20):162-167.
5. Di Stefano MA, Terulla BV, Tanaa P, Mazzocchi AS, Romerob, GRE. Corazza. Genetic test for lactase non-persistence and hydrogen breath test: Is genotype better than phenotype to diagnose lactose malabsorption? *Digestive and Liver Disease* 41.2009. 474–479.
6. Auricchio S & Troncone R. Genetically determined disaccharidase deficiencies. In: Walter WA; Durie P; Hamilton JR; Walter-Smitih JÁ; Watkins JB, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Ontario: BC Decker Inc, 2000. p. 677-700.
7. Sahi T & Launiala K. Genetics and lactase persistence. Historical review and the terminology. *Scand J Gastroenterol.* 1994a; suppl.202:1-6.
8. Claudia C. Robayo-Torres, MD, and Buford L. Nichols, MD. Molecular Differentiation of Congenital Lactase Deficiency from Adult- Type Hypolactasia. *Nutrition Reviews* 2007; 65:(2):95-98.
9. Catherine J. E. Ingram, Tamiru Oljira Raga, Ayele Tarekegn, Sarah L. Browning, Mohamed F. Elamin et al. Multiple Rare Variants as a Cause of a Common Phenotype: Several Different Lactase Persistence Associated Alleles in a Single Ethnic Group. *J Mol Evol.* 2009; 69:579–588.

10. Mikko Kuokkanen,^{1,2} Jorma Kokkonen,⁵ Nabil Sabri Enattah,^{1,2} Tero Ylisaukko-oja,^{1,2} Hanna Komu,² Teppo Varilo,^{1,2} Leena Peltonen,^{1,2,6} Erkki Savilahti,³ and Irma Järvelä^{2,4}. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;78:339–344.
11. Torniainen S, Savilahti E, Järvelä I. Congenital lactase deficiency--a more common disease than previously thought? *Duodecim.* 2009; 125(7):766-70.
12. Jellema P, Schellevis FG, Van Der Windt DAWN, Kneepkens CMFD, Hvan Der Horst HE. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *Q J Med* 2010; 103:555–572.
13. Harrington LK, Mayberry JF. A re-appraisal of lactose intolerance. *Int J Clin Pract*, October 2008; 62;(10): 1541–1546.
14. Law D, Conklin J, Pimentel M. Lactose Intolerance and the Role of the Lactose Breath Test. *The American Journal of Gastroenterology.* 2010; august:(105):1726-1728.
15. Janaki Babu, Sunil Kumar, P Babu, Jaishri H Prasad, and Uday C Ghoshal. Frequency of lactose malabsorption among healthy southern and northern Indian populations by genetic analysis and lactose hydrogen breath and tolerance tests. *Am J Clin Nutr* 2010;91:140–6.
16. Murillo AZ. Intolerancia alimentaria. *Endocrinology Nutrition* 2009;56(5):241-250.
17. Järvelä IE. Molecular genetics of adult-type hypolactasia. *Annals of Medicine.* 2005;(37):179-185.

18. NIH Consensus Development Conference Statement on lactose intolerance. 2010. Volume 27, Number 2. February 22–24, 2010.
19. Savaiano D. Lactose intolerance: an unnecessary risk for low bone density. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2011;67:161-71. Epub 2011 Feb 16.
20. Montalto M, Gallo A. Sufficient evidence that 12 g of lactose is tolerated by most adults with lactose malabsorption and intolerance but insufficient evidence on the effectiveness of therapeutical strategies tested so far. Evid Based Med. 2010 Dec;15(6):172-3. Epub 2010 Sep 22.
21. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, Levitt M. Lactose intolerance and health. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2010 Feb;(192):1-410.

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO GERAL

Nome completo: _____

e-mail: _____ telefone: _____

Data de nascimento: _____ Ocupação: _____

Perfil sócio-ecômico:

() 1º grau () 2º grau () graduado () mestrado () doutorado () outros
especificar: _____

Qual a renda familiar?

() 1 a 2 salários mínimos () 2 a 4 salários mínimos () 4 a 5 salários mínimos
() 5 a 6 salários mínimos () 6 a 7 salários mínimos () 7 a 8 salários mínimos
() 9 a 10 salários mínimos () 10 a 11 salários mínimos

Condições de saúde:

1) Quando apresentou os primeiros sintomas de intolerância a lactose?

2) Quais sintomas que você apresenta ao ingerir algum alimento a base de leite? _____

3) É de seu conhecimento a existência de uma versão industrializada da enzima lactase para comer alimentos com leite? () não () sim

4) Apresenta algumas das enfermidades abaixo:

() AIDS/HIV () Osteoporose, osteopenia () Doença pulmonar () Doença celíaca () Síndrome de Crohn () Hemofilia () Hiperparatiroidismo

() Hipertiroidismo () Alergia () Diarréia recente pelos menos há dois meses

() Diarréia por presença de parasitose () Outros: _____

5) Toma algum suplemento a base de cálcio? () não () sim () parei

Se parou há quanto tempo: _____

6) Faz alguma reposição hormonal? () não () sim () parei

Se parou há quanto tempo: _____

7) Algum caso na família de intolerante a lactose? () não () sim

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (versão 6)

Nós queremos saber quanto tempo você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL. Por favor, responda cada questão *mesmo* que considere que não seja ativo. Para responder considere as atividades como meio de transporte, no trabalho, exercício e esporte.

Atividades de caminhada no lazer:

- (a) _____ dias por SEMANA
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA?**

- (a) _____ horas _____ minutos
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades LEVES ou MODERADAS por pelo menos 10 minutos, que façam você suar POUCO ou aumentam LEVEMENTE sua respiração ou batimentos do coração, como nadar, pedalar ou varrer:

- (a) _____ dias por SEMANA
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

1b. Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA?**

- (a) _____ horas _____ minutos
- (b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos, que façam você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração, como correr e nadar rápido ou fazer jogging:

(a) _____ dias por **SEMANA**

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA?**

(a) _____ horas _____ minutos

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

Sim () Não ()

1b. Quantos dias de uma semana normal você trabalha?

_____ dias

Durante um dia normal de trabalho, quanto tempo você gasta:

1c . Andando rápido: _____ horas _____ minutos

1d. Fazendo atividades de esforço moderado como subir escadas ou carregar pesos leves: _____ horas _____ minutos

1e. Fazendo atividades vigorosas como trabalho de construção pesada ou trabalhar com enxada, escavar:

____ horas _____ minutos

ATIVIDADE FÍSICA EM CASA

Agora, pensando em todas as atividades que você tem feito **em casa** durante uma semana normal:

2a . Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades dentro da sua casa por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como aspirar, varrer ou esfregar:

- (a) _____ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

2c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço **moderado** como varrer, rastelar, podar:

- (a) _____ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço **vigoroso** ou forte como carpir, arar, lavar o quintal:

- (a) _____ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2f. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos.

ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha de forma rápida por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

(a) _____ dias por **SEMANA**

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

3b. Nos dias que você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta caminhando?

(Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você pedala rápido por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

(a) _____ dias por **SEMANA**

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

3d. Nos dias que você pedala para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta pedalando? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

ANEXO 3 – INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO PARA O REGISTRO

ALIMENTAR

1. Este registro deve ser preenchido durante 3 dias: 2 dias durante a semana de 2^a a 6^a feira e mais 1 no final de semana, sábado ou domingo;
2. O preenchimento correto deste instrumento demonstrará resultados mais próximos da realidade, portanto, a sua seriedade ao preencher é muito importante;
3. Registre no formulário, imediatamente após o consumo, todos os alimentos, bebidas e suplementos ingeridos;
4. Inclua na coluna apropriada a hora, os alimentos (inclusive temperos), os líquidos, os suplementos e a quantidade do que foi ingerido;
5. Se necessário, use um medidor caseiro, estime a quantidade servida de cada comida ou bebida. Registre somente a porção ingerida, por exemplo: 1 xícara de leite, 100 gramas de peru, 1 maçã pequena, 1 colher de sopa de manteiga, 1 fatia de pão integral;
6. Colocar a unidade de medida referente ao alimento. Por exemplo: 100 gramas de batata; ou 100 oz de arroz de acordo com a medida utilizada em seu país.
7. Relacione os molhos e condimentos, incluindo Ketchup, mostarda, maionese, molho holandês, etc.
8. Seja tão específico quanto possível em relação ao método de preparação, incluindo as gorduras utilizadas para cozinhar. Por exemplo: 1 ovo mexido com 1 colher de chá de margarina;
9. Relacione os nomes das marcas quando apropriado e sempre que possível anexe rótulos ou embalagens do que foi consumido. Se isso não for possível, anote as informações pertinentes que constam no rótulo, tais como atum em conserva de óleo ou abacaxi em conserva;
10. Para pratos como assados ou cozidos, liste tantas informações sobre o conteúdo quanto possível. Por exemplo, se você comeu atum assado, indique cada ingrediente e a quantidade consumida;
11. Se você comeu em um restaurante, inclua o nome deste e toda a informação possível sobre o alimento. Use a descrição do cardápio ou converse com o garçom para esclarecer algum método de preparo quando necessário;

