

Intolerância à Lactose: Abordagem Teórica e Clínica

Lactose Intolerance: Theoretical and Clinical Approach

Cátia Martins Leite Padilha¹

Resumo: A condição de intolerância à lactose resulta da deficiente digestão e absorção desse dissacarídeo, decorrente da diminuição da atividade da lactase, responsável pela hidrólise da lactose. A fisiopatologia da intolerância está intrinsecamente ligada à localização e função da enzima lactase nas microvilosidades dos enterócitos do intestino delgado. Tanto a atividade enzimática quanto o tempo de trânsito da lactose através da mucosa jejunal são determinantes para uma absorção eficiente. Diante disso, o presente trabalho teve como objetivos realizar uma abordagem teórica sobre a intolerância lactose e apresentar dois casos clínicos da doença.

Abstract: The condition of lactose intolerance results from poor digestion and absorption of this disaccharide, resulting from a decrease in the activity of lactase, responsible for the hydrolysis of lactose. The pathophysiology of intolerance is intrinsically linked to the location and function of the lactase enzyme in the microvilli of enterocytes of the small intestine. Both enzymatic activity and lactose transit time through the jejunal mucosa are crucial for efficient absorption. Therefore, the present work aimed to provide a theoretical approach to lactose intolerance and present two clinical cases of the disease.

Introdução

A lactose representa o principal dissacarídeo presente no leite, composto por duas unidades de monossacarídeos, glicose e galactose. A condição de intolerância à lactose resulta da deficiente digestão e absorção desse dissacarídeo, decorrente da diminuição da atividade da enzima β -galactosidase, também conhecida como lactase, responsável

pela hidrólise da lactose em glicose e galactose [1].

Pessoas com intolerantes à lactose apresentam incapacidade de digerir esse carboidrato, resultando na sua não absorção pelo intestino delgado. No cólon, a lactose não digerida sofre fermentação pela microbiota intestinal, gerando ácidos graxos de cadeia curta e gases, incluindo dióxido de carbono, hidrogênio e metano [2].

¹ Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques.

Alguns autores chamam a atenção para o emprego indevido dos termos “alergia” e “intolerância” como sinônimos, para representar uma situação orgânica adversa a algum alimento ou aditivo, segundo eles, são descritas como intolerâncias alimentares qualquer resposta diferente a um aditivo ou alimento, sem que haja as intervenções imunológicas [3][4]. Ao contrário da intolerância, a alergia alimentar implica em respostas imunológicas, desencadeando mecanismos de defesa contra antígenos específicos, resultando em sinais e sintomas após a ingestão do alimento, com destaque para o leite neste contexto [3].

Pacientes com Intolerância à Lactose demonstram uma propensão a eliminar o consumo de leite em sua dieta, motivados pela percepção de que essa estratégia está associada a uma atenuação dos sintomas causados pela doença [5].

Por outro lado, é importante ressaltar que o leite representa um alimento de elevado valor nutricional, e a eliminação integral dos laticínios pode potencialmente precipitar o surgimento de condições ósseas degenerativas, tais como osteopenia e osteoporose [6].

Em estudo realizado por Salomão *et al.* (2012), mostrou que mulheres adultas com intolerância à lactose possuem baixo consumo de cálcio nas suas dietas, quando com-

paradas a mulheres saudáveis, o que provavelmente levou a uma redução da densidade mineral óssea no colo do fêmur e fêmur total, predispondo à osteopenia e à osteoporose [7].

A intolerância à lactose é classificada em três tipos: congênita, primária e secundária. A forma congênita é caracterizada pela ausência completa de lactase jejunal desde o nascimento, enquanto a primária pode surgir em qualquer idade devido à diminuição da concentração de lactase, geneticamente programada, resultando em dificuldades na quebra da lactose. Já a forma secundária é causada por lesões ou doenças intestinais, sendo temporária e reversível [8].

Para que os sintomas da deficiência primária de lactase se manifestem, tem sido recomendada uma redução mínima de 50% na atividade enzimática, contribuindo para a variação na tolerância à lactose em diferentes indivíduos. Além disso, a adaptação da microbiota intestinal também pode desempenhar um papel significativo nesse fenômeno [9].

A fisiopatologia da intolerância está intrinsecamente ligada à localização e função da enzima lactase na borda em escova (microvilosidades) dos enterócitos do intestino delgado, pois essa proteína desempenha um papel crucial na hidrólise da lactose dietética em glicose e galactose, facilitando seu transporte através da membrana celular [5].

Tanto a atividade enzimática quanto o tempo de trânsito da lactose através da mucosa jejunal são determinantes para uma absorção eficiente. Em casos de ausência ou deficiência das enzimas lactase (hipolactasia), os açúcares não absorvidos induzem um influxo osmótico de líquido para o lúmen intestinal. Esse aumento no volume líquido é cerca de três vezes maior do que o esperado apenas com base na osmolaridade do conteúdo de açúcar, devido à incapacidade do intestino em manter um gradiente eletroquímico adequado entre o conteúdo intestinal e o sangue [8]. Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivos realizar uma abordagem teórica sobre a intolerância lactose e apresentar dois casos clínicos da doença.

Metodologia

A abordagem teórica do presente trabalho, foi elaborada a partir de uma revisão de artigos relacionados ao tema, tendo como indexadores; PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), EBSCO e no portal/repositório Google Acadêmico. As Palavras-Chave utilizadas na pesquisa, foram: Intolerância à Lactose, Lactase, Caso Clínico, estabelecendo como critério de seleção o cadastro nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Com relação a questão temporal, para seleção de artigos, apesar de relevante,

este critério não foi considerado para direcionar o foco na interface com a evolução histórica da temática.

Os casos clínicos apresentados a partir de uma contextualização fictícia. Contudo tiveram como base as características clínicas e epidemiológicas descritas na literatura, nor-teadas pelas buscas supracitadas.

Abordagem Teórica

As intolerâncias alimentares representam respostas adversas de caráter não imunológico a componentes alimentares específicos, não associadas a causas psicológicas. Suas manifestações podem ser atribuídas a uma variedade de mecanismos etiológicos e fisiopatológicos, incluindo a exposição a toxinas e metabólitos, bem como disfunções metabólicas decorrentes de deficiências enzimáticas. Entre as intolerâncias alimentares, destaca-se a intolerância à lactose, afetando aproximadamente 75% da população global [10][11].

A intolerância à lactose, associada à deficiência de lactase primária ou secundária, é caracterizada por sintomas como dor abdominal, distensão abdominal, ruídos intestinais, flatulência e diarreia desencadeada pelo consumo de produtos lácteos contendo lactose [8].

Os mecanismos biológicos subjacentes à má absorção da lactose estão bem estabelecidos, e uma

variedade de investigações, incluindo testes genéticos, endoscópicos e fisiológicos, estão disponíveis para sua avaliação. A manifestação da intolerância à lactose não é determinada apenas pela expressão de lactase, mas também pela quantidade de lactose ingerida, composição da flora intestinal, motilidade gastrointestinal, possível crescimento bacteriano excessivo no intestino delgado e sensibilidade do trato gastrointestinal aos produtos de fermentação resultantes da digestão da lactose [12].

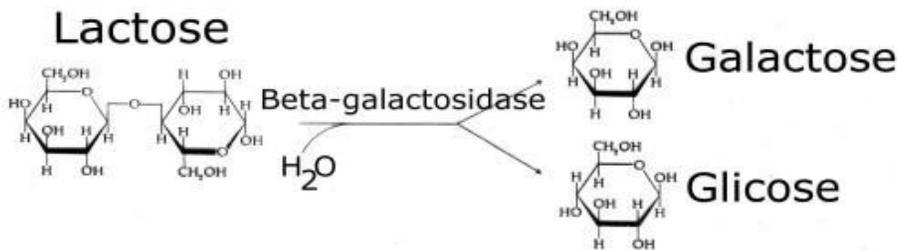
A molécula β -galactosil-1,4-glicose (lactose), é um dissacarídeo presente no leite de mamíferos e em seus derivados, constituído por unidades de glicose e galactose [2]. Este composto desempenha um papel fundamental como a principal fonte de carboidratos para os recém-nascidos, desempenhando um

papel crucial no desenvolvimento e crescimento neonatal, sua degradação é mediada pela enzima β -galactosidase, conhecida como lactase [13]. A hidrólise enzimática da lactose pode ser observada na Figura 1.

Diagnóstico

Diversas estratégias, tanto diretas quanto indiretas, são empregadas para o diagnóstico da má absorção de lactose. Entre os métodos de destaque incluem-se: teste do pH fecal, detecção de substâncias reductoras nas fezes, teste de tolerância à lactose, teste de tolerância à lactose com etanol, teste respiratório com ^{14}C -lactose, teste respiratório com ^{13}C -lactose, análise do hidrogênio expirado e biópsia intestinal [15]. Os principais métodos para o diagnóstico de má absorção de lactose podem ser observados no Quadro 1.

Figura 1: Hidrólise enzimática da lactose



Fontes: Imagem adaptada (Almeida, et al, 2015) [14].

Quadro 1: Métodos para o diagnóstico de má absorção de lactose.

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

Fontes: [10][16]

O método direto envolve a medição dos dissacarídeos por meio da intubação intestinal, considerado uma técnica de referência devido à perfusão intestinal precisa para avaliar a digestão de lactose. Os métodos diagnósticos indiretos incluem o teste do hidrogênio expirado e o teste do CO_2 expirado. Além disso, entre os testes sanguíneos estão o teste com etanol, que utiliza etanol para inibir o metabolismo hepático da galactose, o teste de tolerância ao leite e o teste tradicional de curva glicêmica para avaliar a tolerância à lactose. Uma outra abordagem para mensurar a intolerância à lactose é através da análise da quantidade de açúcar na relação sangue/urina [2] [15].

Métodos moleculares têm sido desenvolvidos com o objetivo de elucidar a relação entre a presença

de mutações genéticas no gene da lactase-florizina hidrolase e a má absorção de lactose [17]. Isso se deve ao fato de que os métodos tradicionais de avaliação, embora eficazes, frequentemente causam desconfortos aos pacientes, incluindo vômitos, distensão abdominal, cólicas e diarreia grave [18].

Tratamentos

Em situações de intolerância ou alergia à lactose, resultantes de deficiência genética ou produção reduzida de lactase, é recomendada a eliminação total ou parcial do leite e seus derivados, seguida da suplementação de cálcio [3]. Em casos menos graves, outras fontes de lactose hidrolisada (em até 80%) podem ser utilizadas, permitindo uma ingestão residual de 20% que é tolerável para pacientes com baixa ativi-

dade de lactase. No entanto, é importante notar que essas modificações dietéticas não são aplicáveis a pacientes com deficiência total na produção da enzima [6].

Os prebióticos e probióticos, classificados como alimentos funcionais, podem promover o bem-estar e diminuir a susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças. Além disso, esses elementos têm sido objeto de investigações como alternativas terapêuticas em diversas condições patológicas, incluindo a intolerância à lactose [17].

Os prebióticos exercem uma ação inibitória na proliferação de patógenos, proporcionando vantagens para a saúde. Embora esses compostos prebióticos possam influenciar o intestino delgado, é mais comum sua atuação no cólon [19]. Por outro lado, os probióticos, microrganismos vivos administrados em quantidades pré-determinadas, exercem efeitos benéficos na saúde do hospedeiro. Isso se dá pela capacidade de influenciar a microbiota intestinal humana, através da produção de efeitos antagônicos aos patógenos, competição por adesão à mucosa e modulação de respostas imunológicas no organismo [17] [19] [20].

Caso Clínico

Os dois casos clínicos descritos a seguir, apesar de fictícios, foram baseados em relatos da literatura e

artigos com evidências científicas [4] [6][11][21].

RELATO DE CASO N°1 – J. M. C., gênero feminino, 35 anos, advogada, ativa e produtiva, relata histórico de desconforto abdominal recorrente após algumas refeições. Durante a consulta clínica, a paciente descreveu episódios frequentes de dor e distensão abdominal, flatulência e diarreia. Informou ao médico que faz o consumo frequente alimentos lácteos, como leite, queijo e sorvete, que julga importante para a saúde. Ela relata que esses sintomas surgiram há cerca de um ano e se tornaram mais pronunciados recentemente. Na anamnese foram observados sintomas compatíveis com a hipótese diagnóstica de intolerância à lactose.

Para confirmar o diagnóstico, foi solicitado alguns exames laboratoriais: hemograma completo, glicemia em jejum, glicemia pós prandial, pH das fezes, presença de substâncias redutoras nas fezes e o teste de hidrogênio expirado. Os resultados revelaram as seguintes alterações: 450ppm (teste do hidrogênio expirado após a ingestão de lactose); presença de substâncias redutoras nas fezes (+++), nos demais exames não foram encontradas alterações.

Conduta Clínica: Com o diagnóstico confirmado de intolerância à lactose, o tratamento inicial incluiu a diminuição representativa de

produtos lácteos da dieta. Além disso, ela foi orientada a consumir alternativas lácteas sem lactose e suplementos de lactase antes no caso de refeições que contenham leite.

Desfecho do Caso: Após seguir as orientações terapêuticas, JMC relata uma melhora significativa dos sintomas gastrointestinais. Atualmente ela consegue gerenciar sua intolerância à lactose com sucesso, evitando alimentos que desencadeiam os sintomas e adotando estratégias para minimizar o impacto da ingestão acidental de lactose em sua dieta. A paciente mantém um acompanhamento regular com seu médico para monitorar sua condição e ajustar o plano de tratamento conforme necessário.

RELATO DE CASO Nº 2 – M. S. C., sexo feminino, 42 anos, profissional da área de tecnologia, apresenta-se ao consultório médico com queixas de desconforto abdominal crônico, flatulência e diarreia intermitentes.

Durante a anamnese, a paciente descreve um histórico de sintomas gastrointestinais recorrentes, incluindo dor abdominal difusa, distensão do abdômen, flatulência excessiva e episódios de diarreia.

Apresenta sintomas consistentes com um distúrbio funcional gastrointestinal, incluindo síndrome do intestino irritável. No entanto, a associação dos sintomas com o consumo de laticínios levanta a possibili-

dade de intolerância à lactose.

As características clínicas da paciente expressam intermitentes e muitas vezes desencadeados por certos alimentos, particularmente produtos lácteos. Ela observa que, embora tenha notado uma correlação entre esses alimentos e seus sintomas, outros alimentos também parecem desencadear desconforto abdominal.

Para investigar a causa dos sintomas da paciente, foram realizados exames laboratoriais abrangentes, incluindo hemograma completo, testes de função hepática, perfil metabólico básico e exames de fezes para descartar infecções parasitárias e bacterianas. Além disso, foi realizado um teste de intolerância à lactose utilizando teste de hidrogênio expirado para confirmar o diagnóstico diferencial entre intolerância à lactose e síndrome do intestino irritável (SII).

O diagnóstico diferencial incluiu a SII, doença celíaca, doença de Crohn, colite ulcerativa e outras condições gastrointestinais funcionais e inflamatórias. A investigação completa é necessária para excluir outras causas possíveis dos sintomas de M. S. C..

Com base nos resultados dos exames e na história clínica, foi definido o diagnóstico de intolerância à lactose. A paciente foi orientada a seguir uma dieta pobre em lactose e a evitar alimentos que desencadei-

em seus sintomas. Além disso, foi encorajada a manter um diário alimentar para identificar padrões alimentares e sintomáticos.

Desfecho do Caso: a paciente aderiu rigorosamente à dieta pobre em lactose e observou uma melhora significativa em seus sintomas gastrointestinais. No entanto, ela percebeu que ainda experimenta alguns episódios esporádicos de desconforto abdominal, apesar de evitar laticínios. Após uma revisão mais aprofundada de seu diário alimentar e uma nova avaliação clínica, é descoberto que ela também é sensível a certos carboidratos fermentáveis. Com orientação nutricional adicional e ajustes em sua dieta, além da suplementação probiótica, a paciente finalmente experimenta um alívio completo de seus sintomas e consegue manter uma qualidade de vida satisfatória.

Discussão

Durante o período de amamentação, a lactose representa a principal fonte de carboidratos para a maioria dos mamíferos. Para ser corretamente absorvida, a lactose requer hidrólise na borda em escova dos enterócitos, realizada pela enzima lactase [10].

Na maioria dos indivíduos, a atividade da enzima lactase atinge seu pico no período neonatal, diminuindo progressivamente durante o desmame, esse declínio na atividade

enzimática ocorre com maior frequência durante a infância [22]. No presente estudo são apresentados dois casos clínicos que caracterizam as manifestações clínicas da intolerância a lactose.

De acordo com alguns autores, a variabilidade significativa na atividade enzimática é atribuída à determinação genética, seguindo um padrão recessivo autossômico, com o gene responsável localizado no cromossomo 2 [22][23]. A lactase não é uma enzima sujeita à indução. Portanto, mesmo o consumo de lactose não impedirá a diminuição de sua atividade se tal fator estiver determinado geneticamente [24].

Dados epidemiológicos mostram que a deficiência ontogenética de lactase apresenta ampla variação entre diferentes raças e populações. Em brancos europeus, a prevalência de hipolactasia é baixa, com menos de 5% nas populações escandinavas. Na África, a prevalência varia amplamente, sendo inferior a 40% em nômades e superior a 70% em outras populações. Na Ásia, a prevalência é frequentemente alta, afetando de 60 a 100% dos indivíduos. Na América Latina, a prevalência de maus absorvedores varia entre 45 e 94% [25].

A investigação da má absorção de lactose pode ser conduzida por meio de diversas metodologias, incluindo testes como o teste de tolerância à lactose, teste respiratório

de hidrogênio, teste respiratório de gás carbônico, dosagem de glicose no sangue após a ingestão de lactose, análise da acidez das fezes e análise genética [15][24][25]. Neste trabalho são descritas as principais estratégias para o diagnóstico da intolerância à lactose.

No entanto, é importante destacar que nenhuma dessas abordagens é considerada um padrão ouro para o diagnóstico, e a escolha do método depende de vários fatores, incluindo disponibilidade, custo, sensibilidade e especificidade. A literatura científica fornece uma ampla gama de evidências que abordam a eficácia e limitações de cada método, auxiliando os profissionais de saúde na seleção da abordagem mais apropriada para cada paciente [16].

A principal abordagem terapêutica para casos leves a moderados de intolerância à lactose envolve a moderação no consumo de alimentos com teor reduzido de lactose [8][15]. Além disso, a suplementação com lactase sintética, disponível na forma de pílulas ou comprimidos, pode ser uma opção viável. Essa suplementação é ingerida antes das refeições que contenham leite e seus derivados, com o objetivo de reduzir o desconforto associado à intolerância à lactose, além do uso de probióticos. É importante destacar que não existem medicamentos disponíveis para estimular a

produção endógena de lactase pelo organismo [4][19][20].

Conclusão

Diante do exposto, foi possível concluir que a literatura atual evidencia que nem todos os indivíduos com intolerância à lactose apresentam alergia às proteínas do leite. Além disso, embora frequentemente erroneamente associadas, a intolerância e a resposta alérgica possuem mecanismos fisiopatológicos distintos.

É importante reiterar que a intolerância à lactose é caracterizada pela deficiência total ou parcial da enzima lactase, responsável pela hidrólise da lactose presente nos alimentos. Uma grande parcela da população pode ser considerada intolerante à lactose, variando em graus distintos. No contexto clínico, a gravidade do caso é determinada pela redução da atividade enzimática, podendo variar de mínima a drástica.

A alteração do microbioma intestinal induzida pela intolerância à lactose justifica a suplementação probiótica como terapia complementar, em conjunto com uma dieta saudável e a exclusão de lactose da alimentação. Evidências disponíveis na literatura corroboram o uso de determinadas cepas específicas na terapia destes pacientes, reforçando a importância da abordagem terapêutica personalizada baseada em

dados científicos sólidos.

Referências Bibliográficas

- [1] Pereira MCS, Brumano LP, Kamiyama CM, Pereira JPF, Rodarte MP, Pinto MADO. **Low-lactose dairy: a necessity for people with lactose maldigestion and a niche market.** Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes. 2012;67(389):57–65.
- [2] Mattar R, Mazo DFDC. **Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular.** Rev Assoc Med Bras. 2010;56(2):230–6.
- [3] Ferreira CT, Seidman E. **Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint.** J Pediatr (Rio J). 1^o de fevereiro de 2007;83(1):7–20.
- [4] Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, et al. **Lactose intolerance and health.** Evid Rep Technol Assess (Full Rep). fevereiro de 2010;(192):1–410.
- [5] Santos GJ, Rocha R, Santana GO. **Lactose intolerance: what is a correct management?** Rev Assoc Med Bras. fevereiro de 2019;65(2):270–5.
- [6] Sibley E. **Carbohydrate intolerance: Current Opinion in Gastroenterology.** março de 2004;20(2):162–7.
- [7] Salomão NA, Silva TDAE, Geraldês AAR, Lima-Silva AE. **Ingestão de cálcio e densidade mineral óssea em mulheres adultas intolerantes à lactose.** Rev Nutr. outubro de 2012;25(5):587–95.
- [8] Daniel L, Swagerty J, Walling AD, Klein RM. **Lactose Intolerance.** afp. 1^o de maio de 2002;65(9):1845–51.
- [9] Batista RAB, Assunção DCB, Penaforte FR de O, Japur CC. **Lactose em alimentos industrializados: avaliação da disponibilidade da informação de quantidade.** Ciênc saúde coletiva. dezembro de 2018;23:4119–28.
- [10] Büller HA, Rings EHHM, Montgomery RK, Grand RJ. **Clinical Aspects of Lactose Intolerance in Children and Adults.** Scandinavian Journal of Gastroenterology. janeiro de 1991;26(sup188):73–80.
- [11] Farias ES. **Frequência de intolerância à lactose e sua apresentação clínica em pacientes do ambulatório de gastroenterologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.** 11 de outubro de 2017 [citado 23 de março de 2024]; Disponível em: <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/7537>
- [12] Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. **Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management.** Nutrients. 18 de setembro de 2015;7(9):8020–35.
- [13] Fischer J. **Hidrólise de Lactose por β -galactosidase de Aspergillus oryzae Imobilizada em Reator de Leito Fixo.** 28 de julho de 2010 [citado 23 de março de 2024]; Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/15150>
- [14] De Almeida KN, Alvim TDC, Souza ARMD, Lacerda GE, Alvim FALS, Alvim JC. **Hidrólise Enzimática da Lactose de Permeado de Soro.** Revista do ILCT. 3 de setembro de 2015;70(2):55.
- [15] Vesa TH, Marteau P, Korpela R. **Lactose Intolerance.** Journal of the American College of Nutrition. abril de 2000;19(sup2):165S-175S.
- [16] Ponte PRL, De Medeiros PHQS, Havt A, Caetano JA, Cid DAC, De Moura Gondim Prata M, et al. **Clinical evaluation, biochemistry and genetic polymorphism analysis for the diagnosis of lactose intolerance in a population from northeastern Brazil.** Clinics. fevereiro de 2016;71(2):82–9.
- [17] Pinto LPS, Almeida PC, Baracho M, Simioni PU. **O uso de probióticos para o tratamento do quadro de intolerância à lactose.** Ciência & Inovação [Internet]. 2015 [citado 23 de março de 2024]; Disponível em: https://faculadadedeamericana.com.br/ojs/index.php/Ciencia_Inovacao/article/view/229
- [18] 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 non-persistence:** European Journal of Gastroenterology & Hepatology. março de 2005;17(3):371–6.
- [19] Saad SMI. **Probióticos e prebióticos: o estado da arte.** Rev Bras Ciênc Farm. março de 2006;42(1):1–16.
- [20] Marchezan ST, Mendes RH. **Suplementação com probióticos para intolerância a lactose: uma revisão narrativa.** NB. 3 de abril de

2019;17(3):197–202.

[21] Albuquerque IL. **Manifestações Clínicas, Laboratoriais e Histológicas da Doença Celíaca: Relato de Caso.** Revista de Patologia do Tocantins. 27 de junho de 2020;7(1):94–7.

[22] Reis JCD, Moraes MBD, Fagundes-Neto U. **Teste do H₂ no ar expirado na avaliação de absorção de lactose e sobre crescimento bacteriano no intestino delgado de escolares.** Arq Gastroenterol. dezembro de 1999;36(4):169–76.

[23] Kruse TA, Bolund L, Grzeschik KH, Ropers HH, Sjöström H, Norén O, et al. **The human lactase-phlorizin hydrolase gene is located on chromosome 2.** FEBS Letters. 21 de novembro de 1988;240(1–2):123–6.

[24] Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF. **Prospective Comparison of Indirect Methods for Detecting Lactase Deficiency.** N Engl J Med. 11 de dezembro de 1975;293(24):1232–6.

[25] Sahi T. **Hypolactasia and Lactase Persistence Historical Review and the Terminology.** Scandinavian Journal of Gastroenterology. janeiro de 1994;29(sup202):1–6.