

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

**O TESTE DO HIDROGÊNIO EXPIRADO NO
DIAGNÓSTICO DA MÁ ABSORÇÃO DE DOSES
FISIOLÓGICAS DE LACTOSE EM ALUNOS DE
ESCOLAS PÚBLICAS DE PORTO ALEGRE**

FERNANDA MENEGAZ PRETTO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

**O TESTE DO HIDROGÊNIO EXPIRADO NO
DIAGNÓSTICO DA MÁ ABSORÇÃO DE DOSES
FISIOLÓGICAS DE LACTOSE EM ALUNOS DE
ESCOLAS PÚBLICAS DE PORTO ALEGRE**

FERNANDA MENEGAZ PRETTO

Orientadora: Profa. Dra. Themis Reverbel da Silveira

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre

2001

FICHA CATALOGRÁFICA

P942t Pretto, Fernanda Menegaz

O teste do hidrogênio expirado no diagnóstico da má absorção de doses fisiológicas de lactose em alunos de escolas públicas de Porto Alegre / Fernanda Menegaz Pretto ; orient. Themis Reverbel da Silveira. – Porto Alegre, 2001.

104 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina Pediatria e Ciências Aplicadas a Pediatria.

1. Intolerância à lactose : Diagnóstico. 2. Criança. 3. Porto Alegre. 4. Adolescência. I. Silveira, Themis Reverbel da. II. Título.

NLM: WD 200.5.M2

*Para Alexandre,
com todo meu amor.*

AGRADECIMENTOS

A todos os que, de alguma forma, colaboraram para realização deste trabalho e, em especial:

- À minha orientadora, **Profa. Dra. Themis Reverbel da Silveira**, pelo carinho, amizade e conhecimentos transmitidos durante a execução desta pesquisa.
- Aos **professores** das escolas pela receptividade e auxílio na coleta de dados.
- Ao **CNPq** e ao **Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, pelo apoio financeiro.
- À **Profa. Maria do Horto Motta**, pela revisão criteriosa desta dissertação.
- Ao **Prof. Jarbas de Oliveira**, pela disponibilidade e auxílio no trabalho de laboratório.
- Ao **Prof. Mário Wagner**, pela assessoria na análise estatística.
- Ao acadêmico **Márcio Castan**, pela ajuda na coleta de dados nas escolas.
- Às colegas da Gastroenterologia Pediátrica, **Cristina Ferreira** e **Sandra Vieira**, pelo afeto e incentivo profissional.
- Ao colega **Charles Angeli**, pelo auxílio na digitação dos dados.
- À **Clair Azevedo**, pela contribuição na arte-final do texto e confecção das tabelas.
- A todos os meus **amigos**, por estarem sempre presentes.
- Aos meus pais, **Luiz** e **Tania**, pelo exemplo de vida, amor e apoio constante.
- Aos meus irmãos, **Virginia** e **Mauricio**, pela amizade e contribuição em todas as etapas desta pesquisa.
- Aos meus sogros, **Alexandre** e **Neuza**, pela atenção e carinho.
- Ao meu esposo, **Alexandre**, pelo amor, compreensão e inesgotável paciência.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 - INTRODUÇÃO	2
1.1 - Digestão e Absorção de Lactose: Fisiopatologia	2
1.2 - Definição de Termos	4
1.3 - Causas de Hipolactasia	5
<i>1.3.1 - Deficiência Congênita de Lactase</i>	5
<i>1.3.2 - Deficiência Secundária de Lactase</i>	6
<i>1.3.3 - Hipolactasia Primária do Tipo Adulto</i>	7
1.4 - Conseqüências Nutricionais da Má Absorção de Lactose	13
1.5 - Métodos Diagnósticos	14
2 - JUSTIFICATIVA	24
3 - OBJETIVOS	26
3.1 - Objetivo Geral	26
3.2 - Objetivo Específico	26
4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
4.1 - Delineamento	28
4.2 - População em Estudo	28
4.3 - Amostra e Amostragem	28
4.4 - Variáveis Estudadas	30
4.5 - Técnica do Teste do Hidrogênio Expirado	32
4.6 - Logística	34
4.7 - Análise Estatística	36
4.8 - Considerações Éticas	36

5 - RESULTADOS	39
5.1 - Características da Amostra	39
5.2 - Resultados do Teste do Hidrogênio Expirado	42
5.2.1 - <i>Taxas de Má Absorção de Lactose de acordo com a Cor</i>	43
5.2.2 - <i>Taxas de Má Absorção de Lactose de acordo com a Faixa Etária</i>	44
5.3 - Comparação entre os Alunos com Testes Positivos e Negativos	45
5.4 - Níveis de Hidrogênio em Jejum	46
6 - DISCUSSÃO	48
6.1 - Características da População Brasileira	48
6.2 - Características da Amostra	50
6.3 - Teste do Hidrogênio Expirado	51
6.4 - Prevalência de Má Absorção de Lactose na População Estudada	56
6.4.1 - <i>Prevalência de Má Absorção de Lactose de acordo com a Cor</i>	63
6.4.2 - <i>Prevalência de Má Absorção de Lactose de acordo com a Faixa Etária</i>	64
6.5 - Considerações sobre os Níveis de Hidrogênio Expirado em Jejum	66
6.6 - Considerações Finais	68
7 - CONCLUSÕES	70
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Equipamento utilizado para coleta das amostras de ar expirado	33
Figura 2	Etapas da coleta de dados nas escolas	35
Figura 3	Valores médios da concentração de hidrogênio expirado nos alunos com testes positivos	42
Figura 4	Detecção do maior valor do delta H ₂ e do primeiro aparecimento de um delta H ₂ ≥ 20 ppm nos alunos com testes positivos	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Causas de deficiência secundária de lactase.....	7
Tabela 2	Métodos para o diagnóstico de má absorção de lactose.....	14
Tabela 3	Características gerais dos alunos estudados.....	40
Tabela 4	Características gerais dos alunos de acordo com a cor.....	40
Tabela 5	Distribuição dos alunos em relação à faixa etária.....	41
Tabela 6	Comparação das características gerais dos alunos nas duas faixas etárias.....	41
Tabela 7	Prevalência de má absorção de lactose de acordo com a cor.....	43
Tabela 8	Prevalência de má absorção de lactose de acordo com a faixa etária.....	44
Tabela 9	Prevalência de má absorção de lactose de acordo com a faixa etária, com estratificação para cor.....	45
Tabela 10	Comparação entre os alunos com testes positivos e negativos.....	45
Tabela 11	População brasileira e sua respectiva distribuição percentual por cor ou raça.....	49
Tabela 12	População do Rio Grande do Sul e de Porto Alegre segundo cor ou raça.....	50
Tabela 13	Prevalência de má absorção de lactose em casuísticas pediátricas: teste do hidrogênio expirado e utilização de lactose em solução aquosa.....	57
Tabela 14	Prevalência de má absorção de lactose em casuísticas pediátricas: teste do hidrogênio expirado e utilização de lactose em solução aquosa e na forma de leite.....	59
Tabela 15	Prevalência de má absorção de lactose em casuísticas pediátricas: teste do hidrogênio expirado e utilização de lactose na forma de leite.....	60

==== **RESUMO** =====

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência de má absorção de lactose e sua associação com a cor da pele e a idade em crianças e adolescentes de escolas públicas do município de Porto Alegre.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo transversal que incluiu 225 indivíduos de 8 a 18 anos, freqüentadores de escolas públicas do município de Porto Alegre. Os participantes foram classificados segundo a cor e a faixa etária. A má absorção de lactose foi diagnosticada através do teste do hidrogênio expirado após ingestão de 250 ml de leite. O teste teve duração de 3 horas e foi considerado como critério de positividade o aumento ≥ 20 partes por milhão na concentração de hidrogênio em relação ao nível basal.

Resultados: Foram estudados 225 alunos, com uma média e desvio padrão de idade de $12,2 \pm 2,0$ anos. Cento e cinqüenta e quatro alunos eram de cor branca (68,4%) e os restantes, de cor não-branca (preta ou parda). A má absorção de lactose foi evidenciada em 19/225 casos (8,4%). Foram diagnosticados 8/154 casos (5,2%) nos alunos de cor branca e 11/71 casos (15,5%) nos alunos de cor não-branca ($p = 0,02$). Em relação à faixa etária, ocorreram 15/143 casos (10,5%) nos alunos entre 8 e 12 anos e 4/82 casos (4,9%) entre 13 e 18 anos ($p = 0,227$).

Conclusões: A prevalência de má absorção de lactose encontrada em alunos de escolas públicas de Porto Alegre é alta, especialmente se considerarmos que foram utilizadas doses fisiológicas (250 ml de leite) para o diagnóstico. As taxas de má absorção foram maiores entre as crianças de cor não-branca em relação às crianças de cor branca, confirmando a influência racial na hipolactasia primária do tipo adulto.

==== **SUMMARY** =====

————— SUMMARY —————

Objective: To determine the prevalence of lactose malabsorption and its association with skin color and age in children and teenagers attending public schools in Porto Alegre, Brazil.

Materials and Methods: A cross-sectional study was performed with 225 subjects between 8 and 18 years of age attending public schools in the municipality of Porto Alegre, Brazil. Subjects were classified according to skin color and age group. Lactose malabsorption was diagnosed using the breath hydrogen test after ingestion of 250 ml of milk. The test lasted 3 hours; malabsorption was determined in the presence of an increase of ≥ 20 ppm in hydrogen concentration in relation to the basal levels.

Results: A total of 225 students were studied, with a mean age \pm standard deviation of 12.2 ± 2.0 years. Of these, 154 students were white (68.4%); the remaining were black or brown. Lactose malabsorption was observed in 19/225 cases (8.4%): 8/154 cases (5.2%) in white students, and 11/71 cases (15.5%) among dark-skinned students ($p = 0.02$). In relation to age group, 15/143 cases (10.5%) occurred in students between 8 and 12 years of age, and 4/82 cases (4.9%) occurred in students between 13 and 18 years of age ($p = 0.227$).

Conclusions: The prevalence of lactose malabsorption observed in students attending public schools in Porto Alegre was high, especially since physiological doses (250 ml of milk) were used for the diagnosis. Malabsorption rates were higher among black or brown-skinned children when compared to white children, which confirms the influence of race on primary adult type hypolactasia.

==== 1 - INTRODUÇÃO ====

1 – INTRODUÇÃO

1.1 - Digestão e Absorção de Lactose: Fisiopatologia

A lactose é um dissacarídeo presente no leite da maioria dos mamíferos (AAP, 1990). Sua síntese pela glândula mamária ocorre no final da gestação e durante a lactação (BULLER *et al.*, 1991).

Durante o processo de digestão, a lactose deve ser hidrolisada no intestino delgado nos dois monossacarídeos que a compõem: glicose e galactose. Esses produtos serão absorvidos através de transporte ativo dependente de sódio e mediado por transportador (ALLIET *et al.*, 1989). A hidrólise da lactose é realizada por uma betagalactosidase, conhecida como lactase. A forma precursora dessa enzima é sintetizada pelo enterócito como uma proteína de alto peso molecular (215 kD). Após várias etapas de glicosilação e clivagem, a proteína precursora é transportada para a membrana microvilosa, na sua forma madura: lactase-florizina-hidrolase, uma molécula com atividade hidrolítica e peso molecular de 130-160 kD (LEIS *et al.*, 1997; WALKER SMITH, 1997). Essa enzima só se encontra na extremidade da vilosidade, sendo, portanto, muito vulnerável a lesões da mucosa (HEITLINGER & LEBENTHAL, 1998).

Nos seres humanos, a atividade da lactase é detectada por volta do terceiro mês de gestação. Entre a 26^a e 34^a semana pós-concepção, seus níveis situam-se ao redor de 30% dos

níveis encontrados no recém-nascido (ALLIET *et al.*, 1989). A partir desse momento, há um aumento rápido até que se atinjam os níveis do recém-nascido a termo.

A lactase está presente em toda a extensão do intestino delgado, embora seus níveis sejam mais altos no jejuno proximal e mais baixos no duodeno e íleo distal (AAP, 1974).

A hidrólise da lactose é a etapa limitante para sua absorção, diferentemente do que ocorre em relação aos outros oligossacarídeos (LUZ *et al.*, 1997). Mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis, a atividade da lactase costuma ser a menor de todas as dissacaridases (AURICCHIO & TRONCONE, 2000).

A presença de lactose não hidrolisada no lúmen intestinal cria um gradiente osmótico em decorrência do qual há secreção de água e sódio no intestino delgado, com aceleração secundária do trânsito intestinal (BULLER *et al.*, 1991). No intestino grosso, o açúcar será fermentado pela ação de bactérias anaeróbias, com formação de gases (hidrogênio, metano e gás carbônico) e ácidos graxos de cadeia curta (principalmente ácido acético, propiônico e butírico). A maior parte dos gases produzidos será eliminada como flatos, mas uma proporção será absorvida e eliminada pelos pulmões (OSTRANDER *et al.*, 1983; SOLOMONS, 1984; CHRISTL *et al.*, 1992). Os ácidos graxos de cadeia curta, em sua maioria, são absorvidos pelo cólon e metabolizados, minimizando a perda calórica. O cólon tem capacidade para reabsorver água, eletrólitos e gases, o que influencia a severidade da diarreia. Esse mecanismo de compensação colônica é, provavelmente, o fator mais importante na determinação dos sintomas. Sabe-se que ele é muito menos efetivo em lactentes do que em crianças maiores e adultos. Além disso, qualquer dano à mucosa pode limitar o mecanismo de compensação (WALKER-SMITH, 1997).

A hidrólise e a absorção da lactose são determinadas por vários fatores além da relação entre a atividade da lactase e a quantidade de lactose ingerida.

O tipo de dieta deve ser considerado. A lactose, quando ingerida sob a forma de leite, é melhor absorvida do que quando ingerida em solução aquosa. Isto se deve, provavel-

mente, a um esvaziamento gástrico mais lento no caso da ingestão de leite, ocasionado pela presença de gordura, o que otimiza a absorção. Além disso, sabe-se que o leite humano, apesar de seus altos níveis de lactose, raramente está associado com sintomas de intolerância a esse carboidrato (WALKER-SMITH, 1997).

O papel do esvaziamento gástrico na absorção de lactose também pode ser evidenciado após cirurgias gástricas, as quais geralmente levam a um aumento significativo nas taxas de esvaziamento. Nestes casos, mesmo indivíduos com níveis normais de lactase podem apresentar sinais e sintomas decorrentes de má absorção por não haver tempo suficiente de contato entre o carboidrato e a lactase presente na mucosa intestinal (AROLA & TAMM, 1994).

Além do esvaziamento gástrico, o tempo de trânsito intestinal influencia as taxas de absorção. A aceleração do trânsito no intestino delgado pode dificultar a hidrólise e, conseqüentemente, diminuir a absorção da lactose.

A capacidade de fermentação pela microflora intestinal e os mecanismos de compensação colônica já comentados também devem ser considerados quando analisamos o metabolismo da lactose (AROLA & TAMM, 1994).

As diferenças na tolerância à lactose em pacientes com hipolactasia podem ser explicadas pelos fatores acima comentados.

1.2 - Definição de Termos

Má absorção de lactose é a situação na qual ocorre uma falha nos mecanismos de digestão e absorção da lactose, o que pode ser evidenciado em exames laboratoriais (WALKER-SMITH, 1997; AURICCHIO & TRONCONE, 2000). A má absorção de lactose nem sempre está associada com manifestações clínicas.

Intolerância à lactose é o termo que deve ser usado na presença de sinais e sintomas secundários à má absorção desse carboidrato (BULLER *et al.* 1991; SAHI 1994a; AURICCHIO & TRONCONE, 2000).

Hipolactasia corresponde a uma diminuição nos níveis de lactase na membrana microvilosa dos enterócitos no intestino delgado (SAHI, 1994a). A hipolactasia ou deficiência de lactase é diagnosticada através de biópsia intestinal com medida da atividade da lactase. A biópsia deve ser realizada no intestino delgado proximal. A ocorrência de má absorção de lactose secundária à hipolactasia vai depender da severidade da deficiência enzimática e da extensão da mucosa intestinal envolvida (WALKER-SMITH, 1997; AURICCHIO & TRONCONE, 2000).

1.3 - Causas de Hipolactasia

1.3.1 - Deficiência Congênita de Lactase

A deficiência congênita de lactase é extremamente rara. Cerca de 40 casos foram relatados na literatura (AURICCHIO & TRONCONE, 2000). A doença foi descrita detalhadamente por SAVILAHTI *et al.* (1983) em estudo que incluiu 16 pacientes na Finlândia.

O quadro clínico se caracteriza por uma diarréia grave, que começa nas primeiras horas ou dias de vida, assim que o recém-nascido recebe leite materno ou alguma fórmula contendo lactose. As fezes são ácidas, com grande quantidade de lactose. Vômitos não são comuns, e o apetite inicialmente é mantido. A severidade da diarréia determina uma perda significativa de nutrientes, levando a retardo de crescimento, desidratação e acidose. Com a retirada da lactose da dieta ocorre resolução da diarréia, e a criança retoma o crescimento e o desenvolvimento normais. No entanto, sempre que esse carboidrato for consumido, haverá reinício dos sintomas.

No estudo de SAVILAHTI *et al.* (1983), as 16 crianças provinham de 12 famílias e havia 4 pares de irmãos. Nenhum dos pais apresentava a doença que parece ter herança autossômica recessiva. Em todos os casos, o diagnóstico foi baseado na determinação da atividade da lactase na biópsia jejunal (o maior valor encontrado foi de 10 U/g de proteína). As atividades da maltase e sucrase foram normais em todos, com exceção de um paciente. A razão lactase/sucrase foi igual ou inferior a 0,18. Comparadas a um grupo controle, as 16 crianças apresentaram aumento no comprimento das criptas, diminuindo a relação vilosidade/cripta ($p < 0,05$), e redução dos linfócitos intra-epiteliais ($p < 0,001$). Em 4 casos foram demonstradas alterações na estrutura dos vilos (2 com atrofia parcial e 2 com discreto decréscimo na altura das vilosidades). Novas biópsias realizadas após instituição de dieta sem lactose não demonstraram diferenças na altura dos vilos em relação à do grupo controle.

A deficiência congênita de lactase deve ser diferenciada de uma outra forma de intolerância à lactose que se manifesta nos primeiros dias de vida denominada intolerância à lactose familiar severa. Nesse caso, a atividade da lactase da mucosa intestinal é normal, mas a lactose é absorvida no estômago devido a um aumento da permeabilidade da mucosa gástrica a esse dissacarídeo. Os sintomas são vômitos, lactosúria e aminoacidúria (VILLAKO & MAROOS, 1994; AURICCHIO & TRONCONE, 2000).

1.3.2 - Deficiência Secundária de Lactase

Esta situação ocorre devido a lesões na mucosa do intestino delgado. Várias doenças podem causar deficiência secundária de lactase (tabela 1). A localização das dissacaridases na membrana microvilosa das células epiteliais do intestino delgado faz com que essas enzimas sejam afetadas por qualquer doença que danifique a membrana ou interfira com o metabolismo dos enterócitos (FRANCO, 1996; WALKER-SMITH, 1997). Por ser a mais su-

periférica das dissacaridases, a lactase é a que mais precoce e frequentemente se altera (MAFFEI, 1996).

Tabela 1- Causas de deficiência secundária de lactase

Gastroenterite e síndrome pós-enterite
Alergia à proteína do leite de vaca
Doença celíaca
Giardíase
Desnutrição protéico-calórica
Síndromes de imunodeficiência
Ressecção extensa de intestino delgado
Fibrose cística
Doença inflamatória intestinal
Enteropatia associada à infecção pelo HIV
Enterite pós-radioterapia

Fonte: VILLAKO & MAROOS, 1994; WALKER-SMITH, 1999; AURICCHIO & PITCHUMONI, 1994

1.3.3 - Hipolactasia Primária do Tipo Adulto

Na grande maioria da população mundial, durante a infância e adolescência, o nível de lactase cai para 5% a 10% em relação ao nível encontrado ao nascimento. Este fenômeno, denominado hipolactasia primária do tipo adulto, é a forma mais comum de deficiência de dissacaridase determinada geneticamente.

No início da década de 60, foram publicados os primeiros estudos descrevendo esta entidade, os quais incluíam adultos com hipolactasia e mucosa intestinal histologicamente normal (SAHI, 1974).

O declínio nos níveis de lactase não é influenciado pela presença ou ausência de lactose na dieta. A hipolactasia pode ocorrer precocemente mesmo em crianças que mantêm ingestão de leite após o desmame (COOK, 1967; KEUSCH *et al.*, 1969). A atividade da lactase não é, portanto, induzida pela lactose ou por qualquer outro substrato presente na dieta (AAP, 1990; SAHI, 1994a). No entanto, nos indivíduos hipolactásicos que consomem lactose regularmente, pode haver uma diminuição da sintomatologia relacionada à má absorção desse dissacarídeo (JONHSON *et al.*, 1993b). Alguns autores argumentam que a melhora ocorre devido ao aumento nos mecanismos de compensação colônica e adaptação da flora intestinal (HERTZLER & SAVAIANO, 1996; WALKER-SMITH & MURCH, 1999). GILAT *et al.* (1972) demonstraram esse fato estudando 10 indivíduos adultos com teste de tolerância à lactose positivo e hipolactasia confirmada por biópsia jejunal. Esses indivíduos foram orientados a ingerir leite em quantidades crescentes até alcançarem, pelo menos, 1 litro por dia. No término do período de observação, que foi de 6 a 14 meses, os exames foram repetidos. Não houve modificação nos resultados da medida da lactase na biópsia, e somente um teste de tolerância foi negativo. Apesar de não ter havido indução enzimática, os participantes do estudo apresentaram uma melhora gradual dos sintomas de diarreia, flatulência e dor abdominal. Por outro lado, BRIET *et al.* (1997), em ensaio clínico duplo-cego, demonstraram que a melhora da sintomatologia, com uso continuado de lactose por um determinado período, em indivíduos com intolerância a esse carboidrato pode ser devida a um efeito placebo. Os indivíduos que participaram do estudo, todos com má absorção e intolerância à lactose, foram randomizados para receber lactose ou sacarose por um período de duas semanas, juntamente com dieta isenta de lactose. No início e término do estudo, foram realizados o teste do hidrogênio expirado e a avaliação da sintomatologia após 50 g de lactose diluída em 250 ml de água. Além disso, foram coletadas amostras de fezes para medida do pH e atividade da betagalactosidase fecal. No início do estudo não houve diferenças entre os grupos em relação aos parâmetros descritos. Em duas semanas, quando a avaliação foi repetida após a sobrecarga de lactose, o grupo que re-

cebeu esse carboidrato apresentou aumento na betagalactosidase fecal e redução no pH e na excreção de hidrogênio. Houve também melhora significativa de todos os sinais e sintomas considerados. A melhora desse parâmetro, no entanto, foi semelhante nos dois grupos, o que demonstra que o efeito ocorreu independentemente da adaptação metabólica da flora colônica, que só foi observada no grupo que recebeu lactose.

A atividade da lactase é determinada por um gene localizado no cromossomo 2 (AROLA & TAMM, 1994). Sua persistência na vida adulta tem herança autossômica dominante, enquanto a hipolactasia é herdada de forma autossômica recessiva (SAHI, 1974; SAHI & LAUNIALA, 1977; LISKER, 1996). Existem, portanto, três genótipos em relação à atividade da lactase. Os indivíduos homo ou heterozigotos para o alelo dominante são os absorvedores de lactose, e os não-absorvedores são homozigotos para o alelo autossômico recessivo. Esses três genótipos podem ser demonstrados pela distribuição trimodal das atividades da sucrase/lactase e maltase/lactase nas biópsias intestinais (SAHI, 1994b). Um estudo brasileiro recente (BEIGUELMAN *et al.*, 1992) sugere que esses genótipos também podem ser distinguidos através do teste de tolerância à lactose. O aumento máximo da glicemia nesse estudo apresentou distribuição trimodal, o que poderia corresponder a três fenótipos: hipolactasia (aumento inferior a 16 mg/dl), persistência da atividade da lactase heterozigótica (aumento entre 16 e 56 mg/dl) e persistência da atividade da lactase homozigótica (aumento superior a 56 mg/dl).

A betagalactosidase presente em indivíduos com hipolactasia primária do tipo adulto parece ser idêntica à enzima presente em adultos com níveis altos de atividade da lactase. Este fato é compatível com a hipótese de que a persistência de lactase na vida adulta se deve à síntese continuada da enzima do recém-nascido, a qual geralmente diminui nos primeiros anos de vida (AURICCHIO & TRONCONE, 2000).

MAIURI *et al.* (1991) demonstraram, através da utilização de anticorpos monoclonais, que a lactase se distribui uniformemente em todos os enterócitos dos vilos de indivíduos com persistência de níveis altos de atividade da lactase. Nos casos de hipolactasia primária do tipo adulto, no entanto, ocorreram duas situações: em alguns indivíduos a lactase não foi detectada, enquanto em outros se demonstrou um padrão tipo mosaico, com alguns enterócitos expressando lactase, circundados por áreas em que não havia evidências da presença da enzima.

Em estudo posterior, MAIURI *et al.* (1994) compararam a distribuição do RNA mensageiro (RNAm), da lactase e da atividade dessa enzima em tecidos obtidos de indivíduos com persistência da atividade da lactase e com hipolactasia. Nos com persistência da atividade enzimática, o RNAm foi detectado uniformemente no citoplasma de todos os enterócitos dos vilos estudados. A presença da enzima e sua atividade também foram demonstradas na membrana da borda em escova desses indivíduos. Nos com hipolactasia, foram encontrados vários tipos de enterócitos em um mesmo vilos: enterócitos sem RNAm; com RNAm e sem lactase; com RNAm e lactase mas sem atividade hidrolítica e com RNAm, lactase e atividade hidrolítica.

A existência de diferenças entre as células de um mesmo vilos de um indivíduo sugere que a expressão da lactase pode estar comprometida em vários estágios. A mutação dominante que leva à persistência da lactase em adultos, por algum mecanismo altera essa heterogeneidade.

A má absorção de lactose é o fenótipo predominante nas populações nativas da Austrália, Oceania, leste e sudeste da Ásia, África tropical e Américas. Existem dois grupos populacionais distintos nos quais os indivíduos mantêm a atividade da lactase na vida adulta: habitantes dos países do norte e região central da Europa e povos nômades das zonas áridas do norte da África e Arábia (AURICCHIO & TRONCONE, 2000). A miscigenação entre populações com alta

e baixa frequências de má absorção de lactose, faz com que haja locais com frequências intermediárias dos dois fenótipos.

Algumas hipóteses foram formuladas para tentar explicar as diferenças encontradas na prevalência de hipolactasia entre a população mundial (ALLIET *et al.*, 1989; SAHI, 1994b). A teoria denominada histórico-cultural postula que a domesticação de animais e a conseqüente disponibilidade de leite em populações primitivas teriam exercido uma pressão seletiva para aquisição e propagação de uma mutação dominante, responsável pela persistência da atividade da lactase na vida adulta. Os indivíduos com essa mutação seriam beneficiados nutricionalmente pelo consumo de leite, sem apresentar sintomatologia relacionada com a má absorção de lactose. Se tal fato conferisse vantagens para a sobrevivência desses indivíduos, a proporção dos genótipos relacionados com a persistência de lactase tenderia a aumentar nessas populações. De fato, estudos demonstraram que áreas com tradição na criação de gado e consumo de leite apresentam taxas menores de hipolactasia (KRETCHMER *et al.*, 1971). No entanto, essa teoria pressupõe que a vantagem conferida pela persistência enzimática tenha sido significativa, influenciando a sobrevivência. Para isso, seria necessário que essas populações dependessem do consumo de leite, o que parece ter ocorrido apenas em algumas comunidades pastoris nômades, principalmente na África. Para explicar a baixa prevalência de hipolactasia no norte da Europa, surgiu outra hipótese, baseada no efeito da lactose sobre a absorção intestinal de cálcio. Nessa região, a prevalência de deformidades ósseas, raquitismo e osteomalácia era bastante alta em razão da pouca irradiação solar. Considerando que a lactose aumenta a absorção do cálcio, os indivíduos com persistência da lactase apresentariam menor incidência de complicações ósseas e maior sobrevivência, havendo, assim, uma seleção natural favorecendo esse fenótipo.

Estudos de prevalência de má absorção de lactose demonstram diferenças importantes entre os indivíduos de cor preta e branca. BAYLESS & ROSENSWEIG (1966) estudaram adultos do sexo masculino e encontraram 75% (15/20) de má absorção nos de cor preta

e 10% (2/20) nos de cor branca. Os autores sugeriram que a diferença significativa encontrada nas taxas de prevalência poderia ser explicada se a hipolactasia fosse determinada geneticamente, o que foi confirmado posteriormente. Em outro estudo realizado por BAYLESS *et al.* (1975) com 166 indivíduos, as taxas de má absorção foram de 81% (79/98) entre os pretos, 12% (7/59) entre os brancos descendentes de europeus do noroeste da Europa e Escandinávia e de 33% (3/9) entre brancos de outras origens.

A idade do início do declínio da atividade da lactase tem variações significativas em diferentes grupos étnicos. Como o declínio é progressivo durante a infância e adolescência, a prevalência de má absorção de lactose vai aumentando de acordo com a faixa etária considerada (NOSE *et al.*, 1979; SIMOONS, 1980).

O diagnóstico da má absorção de lactose também é influenciado pela variação nas doses e formas de administração da lactose (LÓPEZ *et al.*, 1996; LEIS *et al.*, 1997). Estudos têm demonstrado que doses semelhantes de lactose são melhor absorvidas sob a forma de leite do que em solução aquosa. A lactose no iogurte, por sua vez, é melhor absorvida do que no leite graças à presença, no iogurte, de microorganismos com ação desdobradora de lactose (GALVÃO *et al.*, 1995).

O quadro clínico associado com a hipolactasia primária do tipo adulto caracteriza-se por dor e distensão abdominal, borborigmos, flatulência, náuseas, vômitos e diarreia. Esses sintomas costumam ocorrer nas primeiras horas após a ingestão de lactose, e sua severidade é variável (BULLER *et al.*, 1991; AURISICCHIO & PITCHUMONI, 1994). Muitos indivíduos com hipolactasia primária do tipo adulto toleram a ingestão de leite e derivados em quantidades moderadas sem o desenvolvimento de sintomatologia significativa (JONHSON *et al.*, 1993a; SUAREZ *et al.*, 1995; VESA *et al.*, 1996).

1.4 - Conseqüências Nutricionais da Má Absorção de Lactose

Nos casos de deficiência congênita de lactase, a diarreia grave que acomete o recém-nascido acarreta perda significativa de nutrientes, com retardo no crescimento e no desenvolvimento. Em relação à hipolactasia primária do tipo adulto, porém, existem controvérsias no que se refere às conseqüências nutricionais da má absorção desse carboidrato. Nestes casos, o indivíduo com má absorção pode não apresentar diarreia. No entanto, mesmo na ausência de diarreia, há uma perda de calorias com o consumo de alimentos contendo lactose (SIMOONS *et al.*, 1977). BEDINE & BAYLESS (1973) argumentam que a absorção de outros nutrientes também estaria prejudicada. Por outro lado, BOWIE (1975) observou casos de diarreia por intolerância à lactose, nos quais não houve prejuízos na absorção de outros carboidratos, gorduras e proteínas. A perda calórica fecal que ocorre em indivíduos com hipolactasia após o consumo de leite e derivados estaria relacionada especificamente à má absorção da lactose. Tal perda, certamente, é relevante para crianças desnutridas ou em risco nutricional que recebem dietas baseadas em leite e produtos lácteos.

BIRGE *et al.* (1967) verificaram uma associação entre hipolactasia e osteoporose, o que pode ser explicado pela diminuição da ingestão de produtos lácteos nos indivíduos hipolactásicos ou pelos efeitos deletérios da má absorção de lactose na absorção do cálcio. COCHET *et al.* (1983) avaliaram indivíduos adultos com e sem má absorção de lactose e constataram que o efeito da lactose na absorção do cálcio é dependente da atividade intestinal da lactase. Em ambos os grupos, a absorção do cálcio foi medida em duas ocasiões: após ingestão exclusiva de cálcio e após ingestão de cálcio juntamente com 50 g de lactose. Não houve diferenças nas taxas de absorção entre os dois grupos quando o cálcio foi ingerido isoladamente. No entanto, a presença de lactose aumentou de forma significativa a absorção desse elemento no grupo de indivíduos normolactásicos e diminuiu nos hipolactásicos.

1.5 - Métodos Diagnósticos

Existem vários métodos para o diagnóstico de má absorção de lactose (tabela 2), cada um com suas particularidades, havendo autores que consideram não existir um padrão-ouro, o que dificulta a avaliação da validade dos testes (ALLIET *et al.*, 1989; BRUMER *et al.*, 1993).

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

Teste do pH fecal
Pesquisa de substâncias redutoras 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
Teste do hidrogênio expirado
Biópsia intestinal e medida da atividade da lactase

Fonte: BRUMMER *et al.*, 1993; WALKER-SMITH, 1997

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

Os testes fecais são exames não invasivos, relativamente sensíveis e utilizados para triagem (HEITLINGER & LEBENTHAL, 1998).

O emprego do clinitest para pesquisa de substâncias redutoras nas fezes foi desenvolvido por KERRY & ANDERSON (1964) e tem sido muito utilizado desde então. A presença de excesso de substâncias redutoras (mais de 0,5%) é a maneira mais simples de se diagnosticar má absorção de açúcares (CABALLERO *et al.*, 1983; WALKER-SMITH, 1997). A técnica da coleta é muito importante, pois as fezes devem ser analisadas frescas ou armazenadas no congelador até análise.

O pH fecal ácido, isto é, abaixo de 6, está comumente presente em indivíduos com má absorção de açúcares. No entanto, considerado isoladamente, este exame não é um bom teste para triagem, pois fezes com excesso de substâncias redutoras nem sempre são ácidas (WALKER-SMITH, 1997). Da mesma forma, fezes ácidas podem não conter excesso de substâncias redutoras (SOEPARTO *et al.*, 1972).

Os dois testes fornecem informações diferentes: o pH fecal indica se foram produzidas quantidades significativas de ácidos orgânicos a partir, por exemplo, da má absorção de carboidratos, e um excesso de substâncias redutoras sinaliza a presença do açúcar não absorvido. Os testes se complementam se realizados em conjunto.

Ambos os métodos são úteis em recém-nascidos e lactentes, mas não são confiáveis em crianças maiores e em adultos (GRACEY & VALERIE, 1973). Nestes casos, apenas pequenas quantidades de açúcar costumam ser detectadas nas fezes devido à maior eficiência do mecanismo de compensação colônica. Também devemos estar cientes de que os recém-nascidos que recebem leite materno ou fórmulas com altas concentrações de lactose podem apresentar aumento da excreção total de açúcares sem conseqüências nutricionais significativas (ALLIET *et al.*, 1989; WALKER-SMITH, 1997).

O uso por via oral de algumas medicações, como ácido nalidíxico e cefalosporinas, e certos componentes da dieta, como ácido ascórbico, podem ocasionar resultados falso-positivos na pesquisa de substâncias redutoras nas fezes (WALKER-SMITH, 1997).

- **Teste de tolerância à lactose**

O teste de tolerância à lactose é um dos métodos mais utilizados para o diagnóstico de má absorção (ALLIET *et al.*, 1989). Nesse teste, após jejum, uma sobrecarga de lactose em solução aquosa é administrada por via oral (2 g/kg, até 50 g). É realizada, inicialmente, uma coleta de sangue em jejum para medida da glicemia e outras coletas com intervalos de trinta minutos até duas horas após a ingestão do açúcar. Aumento da glicemia igual

ou superior a 20 mg/dl ou 1,1 mol/l em relação ao valor do jejum é considerado um resultado normal pela maioria dos autores (ALLIET *et al.*, 1989; BULLER *et al.*, 1991; BRUMER *et al.*, 1993). Sintomas como diarreia e dor abdominal após a administração da sobrecarga de lactose indicam intolerância a esse carboidrato. O exame é muito simples, mas depende de várias coletas de sangue, o que dificulta sua aplicação em crianças. Além disso, sua sensibilidade e especificidade são questionáveis devido a variações nas taxas de esvaziamento gástrico e ao metabolismo da glicose (BULLER *et al.*, 1991; BRUMMER *et al.*, 1993). Alguns autores têm demonstrado que o teste de tolerância oral não tem uma boa correlação com os níveis de lactase da membrana jejunal. NEWCOMER & MC GILL (1966a) efetuaram testes de tolerância oral em 18 indivíduos adultos com níveis normais de lactase na mucosa jejunal confirmados através de biópsia. Todos eles realizaram dois testes: o primeiro com 50 g de lactose em solução aquosa a 10%, e o segundo com 100 g de lactose em solução aquosa a 50%. Foram feitas medidas da glicemia nos tempos zero (jejum) e 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão de lactose. Aumento na glicemia abaixo de 20 mg/dl foi considerado como um teste positivo, ou seja, indicativo de má absorção. Houve quatro resultados positivos após ingestão de 50 g de lactose (22,2%) e seis após 100 g (33,3%). Nenhum indivíduo apresentou sintomas de intolerância à lactose. Nos dois indivíduos que apresentaram resultados positivos após ambos os testes, foi repetido o exame com a instilação duodenal de lactose (50 g de lactose em 500 ml de água), tendo sido o resultado normal. Presumiu-se que o retardo no esvaziamento gástrico havia levado a resultados falso-positivos.

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

Nesse teste, após uma sobrecarga de lactose, se mede a concentração de galactose no sangue. É necessária apenas uma coleta 40 minutos após a lactose. A galactose também pode ser medida na urina. No entanto, deve-se administrar etanol (150 mg/kg) para inibir

o rápido metabolismo hepático da galactose, o que limita a utilização do teste em crianças (AROLA *et al.*, 1988).

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

O teste envolve a administração de lactose marcada com ^{14}C e reflete a atividade da lactase e a subsequente absorção e metabolismo da glicose (ARVANITAKIS *et al.*, 1977; HIELE *et al.*, 1988). A lactase presente no intestino age sobre o substrato ^{14}C -lactose, com a liberação de $^{14}\text{CO}_2$. A porcentagem de $^{14}\text{CO}_2$ excretada na primeira hora após a administração de ^{14}C -lactose discrimina os absorvedores dos não-absorvedores de lactose (NEWCOMER *et al.*, 1975; AROLA, 1994). Porém, enzimas bacterianas podem converter ^{14}C -lactose em $^{14}\text{CO}_2$. Neste caso, quando a lactose não absorvida chegar ao cólon, haverá produção de $^{14}\text{CO}_2$, ocasionando falsos resultados (AROLA, 1994). Além disso, distúrbios do metabolismo da glicose também podem interferir no resultado do exame (SASAKI *et al.*, 1970).

Esta técnica envolve exposição a uma substância radioativa e não é mais recomendada, uma vez que existem outros métodos diagnósticos mais seguros (AROLA, 1994).

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

O exame é semelhante ao teste com ^{14}C -lactose, tendo como vantagem a utilização de um isótopo não radioativo do carbono (^{13}C) (STELLAARD & GEYPENS, 1998). A excreção cumulativa do $^{13}\text{CO}_2$ 4 horas após a ingestão de ^{13}C -lactose é medida através de espectrometria e é utilizada para o diagnóstico da má absorção de lactose.

Conforme já descrito anteriormente, outros fatores, além da digestão e absorção dos nutrientes, podem influenciar este exame, devendo-se ter cautela na interpretação dos resultados (VONK *et al.*, 1998)

A necessidade de equipamentos de alto custo torna sua aplicação clínica limitada (AROLA, 1994).

- **Teste do hidrogênio expirado**

Atualmente, o teste do hidrogênio expirado é um dos métodos mais utilizados para o diagnóstico de má absorção de lactose (SOLOMONS, 1984; LEIS *et al.*, 1997). O exame é baseado na determinação da concentração de hidrogênio em amostras de ar expirado após a administração de lactose (AROLA, 1994).

O hidrogênio é produzido no cólon a partir da fermentação de carboidratos não digeridos. LEVITT (1969), através da instilação intraluminal de lactose, demonstrou que o cólon é responsável pela produção de praticamente 100% do hidrogênio no intestino humano. Mesmo quantidades pequenas, como 2 gramas de carboidratos, vão produzir incrementos detectáveis na concentração de hidrogênio (SOLOMONS, 1984). Em relação à excreção desse gás, foi demonstrado que a maior parte ocorre sob a forma de flatos, mas uma proporção de 21% será eliminada pelos pulmões e detectada no ar expirado. O aumento na concentração de hidrogênio em amostras de ar expirado após a administração de lactose é indicativo de má absorção e fermentação colônica deste carboidrato, uma vez que não existem outras fontes endógenas para produção de hidrogênio nos mamíferos (KERZNER, 1993).

A primeira coleta de ar expirado deve ser em jejum de 4 horas para lactentes e de 8 horas para crianças maiores e adolescentes (KERZNER, 1993). Após, é administrada a lactose e são feitas coletas em intervalos de 30 a 60 minutos por 2 a 6 horas (BARILLAS & SOLOMONS, 1987; AROLA, 1994).

A má absorção de lactose é diagnosticada quando ocorre um aumento igual ou superior a 20 partes por milhão (ppm) acima do nível basal, definido como o menor valor obtido durante o exame (METZ *et al.*, 1975; SOLOMONS & BARILLAS, 1986; CERIANI *et al.*, 1988; BRUMMER *et al.*, 1993; WALKER-SMITH & MURCH, 1999). Alguns autores utilizam como ponto de corte, para considerar um exame positivo, um aumento igual ou superior a 10 ppm (HYAMS *et al.*, 1980; BARR *et al.*, 1981; ABRAMOWITZ *et al.*, 1986; DAVIDSON & BUTLER, 2000).

A área sob a curva da excreção de hidrogênio também pode ser utilizada ao invés do aumento máximo de hidrogênio em relação ao nível basal ($\Delta\text{-H}_2$) (SEVÁ-PEREIRA *et al.*, 1999).

A dose padrão utilizada é de 2 g/kg de lactose em solução aquosa a 20%, extrapolada da dose empregada para os testes de tolerância à lactose, nos quais se administra uma sobrecarga do açúcar e depois se mede a glicemia para avaliar a absorção (PERMAN & MONTES, 1996). Contudo, como o teste do hidrogênio expirado pode detectar até 2 g de lactose não absorvida, alguns autores têm proposto doses menores e mais fisiológicas de lactose, assim como o uso de leite ou iogurte como veículos (LADAS *et al.*, 1991; ROSADO *et al.*, 1994; LEIS *et al.*, 1997).

Os estudos iniciais com esta técnica utilizaram sistemas invasivos de coleta, com recirculação do ar e monitorização contínua da taxa de produção de hidrogênio (ml/min). Era necessária a imobilização do indivíduo que estava sendo avaliado, além de provisão de oxigênio e remoção do dióxido de carbono (SOLOMONS, 1984). Com o aumento da sensibilidade das técnicas para detecção dos níveis de hidrogênio, foram desenvolvidos sistemas de coletas em intervalos, os quais por sua sensibilidade e natureza não invasiva, tornaram-se ideais para uso, principalmente em crianças (SOLOMONS, 1984; KERZNER, 1993). Deve-se obter uma amostra significativa do ar alveolar, por apresentar maiores concentrações de hidrogênio e maior correlação com os níveis sanguíneos deste gás (KERZNER, 1993).

As amostras de ar expirado devem ser armazenadas em locais apropriados até que sejam analisadas para que não haja alterações na concentração de hidrogênio. Uma alternativa simples e prática é o uso de seringas plásticas, as quais podem ser utilizadas se o período de armazenamento não for superior a 8 a 12 horas. A redução na concentração de hidrogênio armazenado em seringas plásticas é de cerca de 5% por dia (SOLOMONS, 1984). Caso seja necessário um período maior de armazenamento, devem ser utilizados recipientes de

plástico laminado específicos para transporte e armazenamento de amostras de ar expirado, nos quais a amostra pode permanecer por até três semanas (AROLA, 1994).

A determinação da concentração de hidrogênio nas amostras de ar expirado é realizada por cromatografia gasosa.

Os critérios para interpretação do teste do hidrogênio expirado no diagnóstico da má absorção de lactose podem variar segundo os diferentes autores. O exame, porém, está sempre baseado na comparação do valor basal de hidrogênio expirado, geralmente obtido da amostra em jejum, com os valores subseqüentes à administração de lactose (PERMAN & MONTES, 1996). Em alguns casos, os níveis de hidrogênio em jejum estão aumentados, o que pode significar supercrescimento bacteriano, estase intestinal, refeição muito rica em carboidratos na noite anterior ou jejum inadequado (DAVIDSON & BUTLER, 2000). Considera-se nível alto de hidrogênio em jejum o situado dois desvios padrão acima da média da população em questão. PERMAN *et al.* (1984), estudando 221 crianças e 9 adultos saudáveis nos Estados Unidos e Canadá, concluíram que os valores acima de 42 poderiam indicar supercrescimento bacteriano ou estase intestinal. Os valores de hidrogênio em jejum nessa amostra variaram de 1 a 42, com média de $7,1 \pm 5$ ppm, sendo que, em somente 1% dos casos, foi obtido um valor superior a 30 ppm.

NEWCOMER *et al.* (1975) demonstraram alta sensibilidade e especificidade do teste do hidrogênio expirado para o diagnóstico de má absorção de lactose. No entanto, à medida que a técnica foi tendo seu uso mais difundido, foram sendo identificados fatores que influenciam a excreção de hidrogênio e podem ocasionar falsos resultados se não controlados. Tais fatores serão discutidos a seguir.

Modificações na qualidade, na quantidade e na distribuição da flora bacteriana podem alterar o resultado do exame (GARDINER *et al.*, 1981). Em condições normais, a única porção do trato gastrointestinal com quantidades significativas de bactérias intraluminais é o cólon, e praticamente 100% da produção de hidrogênio provém desse local. No entanto, o supercrescimento bacteriano no intestino delgado pode aumentar a produção de hidrogênio.

Esses casos podem ser detectados através de um pico precoce (20 a 30 minutos) nos níveis de hidrogênio após a administração do carboidrato (AROLA, 1994; PERMAN & MONTES, 1996). Nos casos de supercrescimento bacteriano, os níveis de hidrogênio em jejum também podem estar aumentados, conforme já referido anteriormente. A limpeza do cólon com enemas e laxativos e o uso de alguns antibióticos podem suprimir a produção de hidrogênio pela diminuição da população bacteriana (KERZNER, 1993; PERMAN & MONTES, 1996). Além disso, tem sido demonstrado, a partir de sobrecargas com açúcares não absorvíveis, como a lactulose, que alguns indivíduos podem ser colonizados por bactérias incapazes de produzir hidrogênio. Para determinar a prevalência dessa situação na população pediátrica, DOUWES *et al.* (1985) realizaram um estudo no qual 98 crianças saudáveis de 6 a 12 anos foram submetidas ao teste do hidrogênio expirado após o uso de lactulose 1 g/kg. Em 9 crianças o teste do hidrogênio expirado foi negativo, demonstrando uma prevalência de 9,2% de colonização por flora incapaz de produzir hidrogênio.

Alterações no pH do lúmen intestinal também afetam a fermentação. Assim, nos casos que houver geração de grande quantidade de ácidos graxos de cadeia curta, com acidificação do pH luminal, a produção de hidrogênio pode ser suprimida, e o teste terá resultado falso-negativo (PERMAN & MONTES, 1996).

A motilidade do tubo digestivo é outro fator que pode interferir na produção de hidrogênio. Quanto mais rápido o trânsito no intestino delgado e quanto mais longo o tempo de estase dos conteúdos alimentares no cólon, maior será o volume de hidrogênio produzido a partir da fermentação de carboidratos não absorvidos (KERZNER, 1993). Pacientes com gastrectomias ou em uso de medicações como procinéticos podem ter um aumento na produção de hidrogênio devido à aceleração do esvaziamento gástrico. Por outro lado, quando o carboidrato é ingerido junto com uma refeição, especialmente com gordura, a produção de hidrogênio pode estar diminuída, em virtude do retardo no esvaziamento gástrico. Pacientes com diarreia apresentam um trânsito colônico acelerado, o que pode diminuir a produção de hidrogênio.

Mudanças no padrão ventilatório podem alterar o resultado do exame. A taquipnéia diminui e a hipoventilação, como ocorre durante o sono, aumenta a concentração de hidrogênio no ar expirado (PERMAN & MONTES, 1996).

A fumaça do cigarro contém hidrogênio e, conseqüentemente, o fumo pode ocasionar resultados falso-positivos (SOLOMONS, 1984).

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

Este método proporciona uma medida direta da atividade da lactase no intestino delgado. É, no entanto, um exame invasivo e necessita exposição à radiação.

Geralmente são obtidas biópsias da mucosa no ligamento de Treitz por instrumentos posicionados com controle fluoroscópico. Nos últimos anos, a biópsia jejunal tem sido substituída pela duodenal, obtida por endoscopia (GUPTA *et al.*, 1999; AURICCHIO & TRONCONE, 2000).

As atividades da lactase e da sucrase são determinadas de acordo com o método de Dahlqvist e expressas em unidades por grama de tecido homogeneizado ou por grama de proteína. Embora não exista consenso sobre a definição de hipolactasia, atividade da lactase abaixo de 2 U/g de mucosa ou de 5 U/g de proteína é considerada hipolactasia pela maioria dos autores (NEWCOMER & MC GILL, 1966b; BRUMMER *et al.*, 1993). Mais recentemente, um nível de 8-13 U/g de proteína tem sido proposto como diagnóstico (WELSH *et al.*, 1978; HIELE *et al.*, 1988). A relação lactase/sucrase inferior a 0,3 também é indicativa de hipolactasia (BRUMMER *et al.*, 1993).

Apesar da vantagem de ser um método direto, este exame não é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de má absorção de lactose, uma vez que a atividade da lactase pode ser variável nas diferentes porções do intestino delgado (SEVÁ-PEREIRA *et al.*, 1999). Além disso, a má absorção de lactose pode ocorrer por outros fatores que não a deficiência enzimática, como é o caso de uma aceleração do trânsito no intestino delgado.

===== 2 - JUSTIFICATIVA =====

2 - JUSTIFICATIVA

O declínio dos níveis de lactase após o desmame ocorre na maioria da população mundial. A má absorção de lactose apresenta prevalência variável de acordo com a idade, cor e localização geográfica, de forma que os dados da literatura internacional não se aplicam à população brasileira. Mesmo no Brasil, existem diferenças regionais importantes no que diz respeito à miscigenação racial. No Rio Grande do Sul, não existem dados publicados sobre a má absorção de lactose em crianças.

Este estudo avalia a prevalência da má absorção de lactose após a ingestão de dose padrão de 250 ml de leite (12,5 g de lactose) em crianças de 8 a 18 anos. Optamos pela utilização de doses fisiológicas de lactose pela maior relevância clínica da má absorção detectada com tais doses.

===== 3 - OBJETIVOS =====

3 - OBJETIVOS

3.1 - Objetivo Geral

Determinar a prevalência de má absorção de lactose em alunos de escolas públicas do município de Porto Alegre através do teste do hidrogênio expirado.

3.2 - Objetivo Específico

Avaliar as diferenças nas taxas de má absorção de lactose de acordo com a cor e a idade dos alunos.

==== 4 – CASUÍSTICA E MÉTODOS ====

4 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 - Delineamento

Trata-se de um estudo transversal que tem como desfecho a presença de má absorção de lactose e como fatores a cor e a idade dos alunos.

4.2 - População em Estudo

A população em estudo foi constituída por alunos de escolas públicas municipais de Porto Alegre, com idade entre 8 e 18 anos.

4.3 - Amostra e Amostragem

- **Seleção da amostra**

Foi obtida, junto à Secretaria de Educação do Estado do Rio Grande do Sul, uma listagem das escolas públicas de Porto Alegre, as quais, em março de 1999, eram em número de 337, com 213.596 alunos matriculados. Dentre elas, foram selecionadas duas escolas municipais que apresentavam um grande número de turmas no turno da manhã. Foram in-

cluídos apenas os alunos desse turno uma vez que os exames eram realizados durante as atividades escolares e os indivíduos selecionados deveriam comparecer à escola com 8 horas de jejum, fator este que dificultaria coletas no período da tarde.

O projeto de pesquisa foi discutido com os diretores e professores das escolas, sendo permitida a realização do estudo pela Secretaria Municipal de Educação.

- **Escolas selecionadas:**

- Escola Municipal de Primeiro Grau Presidente Vargas

Endereço: Rua Ana Aurora do Amaral Lisboa nº 60

Passo das Pedras

Número de alunos matriculados: 337

- Escola Municipal de Primeiro Grau Pepita de Leão

Endereço: Rua do Estádio nº 29

Passo das Pedras

Número de alunos matriculados: 901

Foram escolhidas algumas turmas dessas escolas, das quais, após uma explicação sobre o estudo, eram sorteadas de 10 a 15 crianças e/ou adolescentes que recebiam o termo de consentimento para ser lido e assinado pelos pais ou responsáveis. O sorteio era realizado 1 ou 2 dias antes do dia programado para o exame. O termo de consentimento deveria ser trazido por ocasião da realização do exame.

- **Crítérios de inclusão**

Foram considerados elegíveis para a pesquisa todas as crianças e adolescentes com idade entre 8 e 18 anos que estivessem cursando qualquer série nas escolas selecionadas.

- **Crítérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo os indivíduos com as seguintes condições:

- diagnóstico prévio de doença com contra-indicação ao uso de leite;
- tempo de jejum inferior a 8 horas;
- uso de antibióticos, enemas ou laxativos nos 15 dias precedentes ao exame;
- diarreia no dia da realização do exame ou nos 7 dias precedentes;
- fumo nas 6 horas precedentes ao exame ou durante a realização do mesmo;
- adormecimento durante o exame;
- inabilidade para realização adequada do exame;
- não concordância em participar do estudo por parte do aluno ou não assinatura do termo de consentimento pelos pais;

- **Cálculo do tamanho da amostra**

Partindo-se de uma prevalência esperada de má absorção de lactose de 10% entre as crianças e/ou adolescentes de cor branca e de 30% entre os de cor não-branca ($RP \geq 3$), estimou-se um tamanho amostral de aproximadamente 150 indivíduos, para α : 0,05 e β : 0,20. Com este número, também poderíamos estimar a prevalência de má absorção de lactose com uma margem de erro de 6%.

4.4 - Variáveis Estudadas

- **Cor**

Os alunos foram divididos em dois grupos em relação à cor: brancos e não-brancos.

- **Idade**

Classificamos os alunos em duas faixas etárias: de 8 a 12 anos e de 13 a 18 anos.

- **Desfecho de interesse: presença de má absorção de lactose**

A má absorção de lactose foi diagnosticada quando o aumento máximo da concentração de hidrogênio (delta H₂) foi ≥ 20 ppm. O delta H₂ foi calculado como a diferença entre o valor basal e o maior valor da concentração de hidrogênio obtido durante o exame.

De acordo com o resultado do teste do hidrogênio expirado, os alunos foram classificados em: absorvedores e não-absorvedores de lactose

- **Estado Nutricional**

Embora não faça parte dos objetivos deste estudo avaliar associação entre má absorção de lactose e estado nutricional, os dados antropométricos foram utilizados para a caracterização de nossa amostra.

Calculamos dois indicadores do estado nutricional para cada criança: peso/idade e altura/idade.

A população de referência foi a recomendada pela OMS: as curvas produzidas pelo *National Center of Health Statistics* (VICTORA *et al.*, 1989).

A comparação da amostra com o padrão de referência foi realizada através do escore z, ou seja, o número de desvios padrão acima ou abaixo da mediana da população de referência, correspondente ao peso ou à altura.

Foram classificados como desnutridos os alunos com escore z igual ou inferior a -2 para peso/idade e/ou altura/idade (VICTORA *et al.*, 1989). O escore de -2 corresponde ao percentil 3.

- **Peso**

Esta variável foi aferida através de balanças portáteis.

A pesagem era realizada com os alunos sem sapatos e vestindo roupas íntimas.

- **Altura**

Para a medida da altura foi utilizada uma fita métrica de metal.

Os alunos eram medidos em pé e sem sapatos. Fixava-se a fita em uma parede de superfície lisa e encostava-se o aluno nessa parede, mantendo-se a cabeça em posição reta. A seguir, era colocada uma régua sobre a parte superior da cabeça e verificada na fita a altura correspondente.

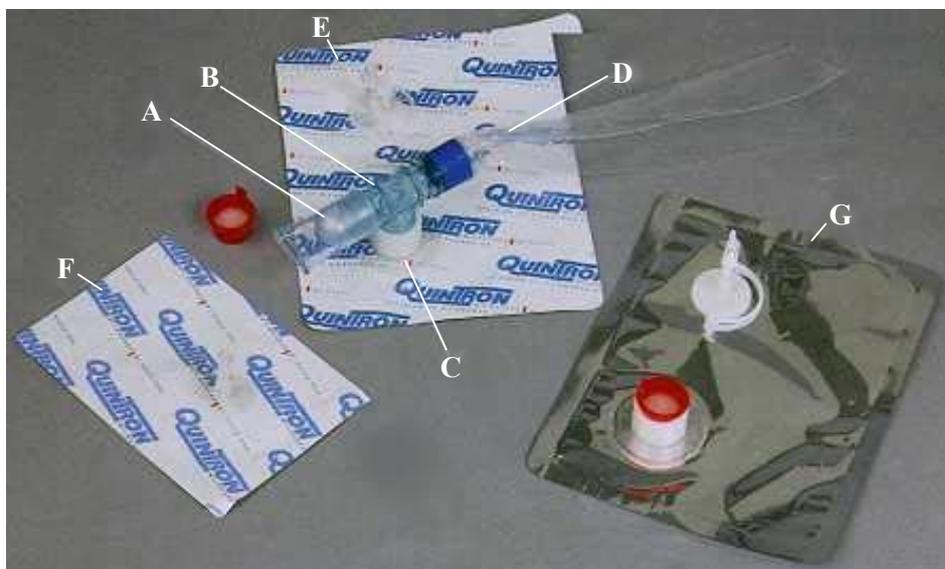
4.5 - Técnica do Teste do Hidrogênio Expirado

O teste do hidrogênio expirado foi realizado em duas etapas: coleta e armazenamento do material biológico nas escolas e análise dos níveis de hidrogênio através de cromatografia gasosa no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Para a coleta das amostras de ar expirado foi utilizado um sistema coletor (Quintron^R), que consta de dois recipientes, interligados por uma válvula em T, com fluxo unidirecional (figura 1). A válvula é conectada a um bucal. Após a inspiração normal, a criança expira através do bucal, preenchendo o primeiro recipiente plástico com ar do espaço morto. Com a pressão, haverá abertura da válvula, e o restante do ar expirado será coletado no segundo recipiente, o qual é impermeável, não permitindo escape ou contaminação da amostra. Após o preenchimento do segundo recipiente, a coleta é finalizada e o mesmo é destacado e vedado. A amostra pode ficar aí armazenada ou ser transferida para seringas ou recipientes específicos para armazenamento. Com esta técnica, obtém-se uma amostra significativa do ar alveolar.

Neste estudo foram utilizados recipientes específicos para armazenamento (figura 1-F) com capacidade de 250 ml, nos quais as amostras permaneceram até serem analisadas.

Eram armazenadas quatro amostras de 100 a 140 ml de cada indivíduo. Os recipientes D e E (figura 1) eram esvaziados e reutilizados.



- A: Bucal
- B e C: Sistema valvular
- D: Recipiente plástico a ser preenchido com ar do espaço morto
- E: Recipiente plástico para coleta de ar alveolar
- F: Recipiente para armazenamento (250 ml)
- G: Recipiente para armazenamento (750 ml)

Fig. 1 – Equipamento utilizado para coleta das amostras de ar expirado

O aparelho de cromatografia gasosa empregado para medida da concentração do hidrogênio no ar expirado foi um cromatógrafo de gás (*Quintron Microlyzer*, modelo 12i) com sensibilidade de 1 ppm de hidrogênio e acurácia de ± 2 ppm de hidrogênio.

Para a análise da concentração de hidrogênio nas amostras de ar expirado, inicialmente o aparelho era calibrado com um gás de referência que continha uma concentração conhecida de hidrogênio. Foi utilizado gás marca Quintron, com uma concentração de hidrogênio de 96 ppm. Após este processo, assegurando-se a exatidão do aparelho, iniciava-se a medida das amostras. Uma quantidade de 20 ml de ar era aspirada com uma seringa do recipiente onde estava armazenada e injetada no cromatógrafo. A seguir, a amostra era conduzida atra-

vés de uma coluna de cromatografia por um gás carreador. O gás carreador utilizado é o ar atmosférico filtrado por uma coluna preenchida com um material que retém impurezas, tais como álcool, acetona ou gases orgânicos. Os componentes da amostra são separados de acordo com sua velocidade de deslocamento até a extremidade distal da coluna. Nesse local, há um sensor que detecta hidrogênio e emite um sinal proporcional à concentração do gás. Esse sinal analógico é convertido para a forma digital (em ppm, de acordo com as unidades utilizadas para calibragem) e exibido no visor do aparelho, alguns minutos após iniciada a análise.

Foi considerado como critério de positividade o aumento nas concentrações de hidrogênio igual ou superior a 20 ppm acima do nível basal.

4.6 - Logística

Foram incluídos no estudo 225 crianças e adolescentes, sendo 168 alunos da Escola Municipal Presidente Vargas e 57 da Escola Municipal Pepita de Leão.

A coleta dos dados ocorreu durante o período compreendido entre os meses de maio e agosto de 2000. O número de alunos estudados por dia variou de 4 a 12.

As coletas de ar expirado eram realizadas nas escolas no turno da manhã, havendo em cada uma delas um local disponível para que os alunos pudessem realizar o exame.

Ao chegarem à escola, os alunos selecionados que estivessem em jejum e com o termo de consentimento preenchido e assinado eram encaminhados para a sala de exames. A seguir, recebiam as orientações sobre como deveriam proceder durante as coletas para permanecer no estudo. Nesse momento, também era verificado se os alunos apresentavam alguma condição listada nos critérios de exclusão. Em caso afirmativo, o indivíduo excluído recebia um lanche e era reconduzido à sala de aula. A etapa seguinte consistia na aferição do peso e da estatura dos alunos e no preenchimento de uma ficha com nome completo, idade, turma,

cor e dados antropométricos (Anexo 2). As fichas eram preenchidas pela autora. Logo após, era coletada a primeira amostra de ar expirado (em jejum), e os alunos recebiam 250 ml de leite integral (250 ml = 12,5 g de lactose). A ingestão do leite era efetuada em até 5 minutos sob supervisão. Após esse momento, só era permitida a ingestão de água até o término das coletas. As coletas subseqüentes eram realizadas 60, 120 e 180 minutos após a administração da lactose. Nos intervalos, os alunos retornavam à sala de aula e a autora permanecia na sala onde eram realizadas as coletas, disponível para atendimento, caso algum aluno apresentasse sintomas que pudessem ser atribuídos à ingestão do leite. Após a quarta coleta (ao redor das 11 horas da manhã), os alunos recebiam um lanche. Na figura 2 estão demonstradas as etapas da coleta de dados.

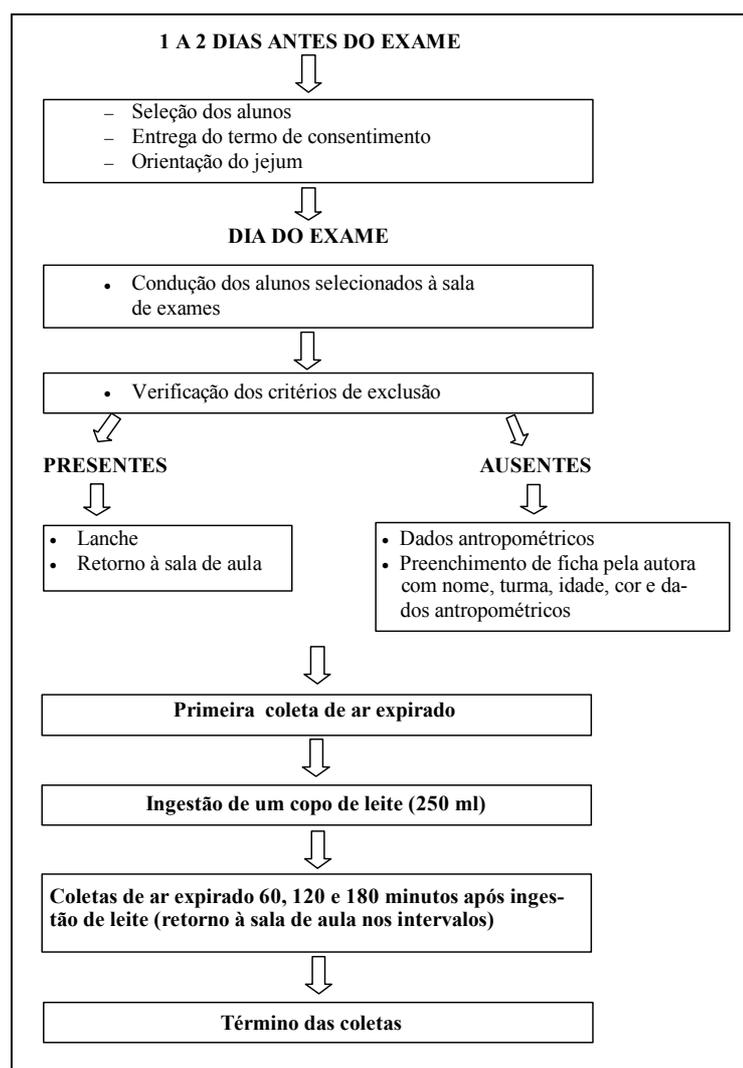


Fig. 2 - Etapas da coleta de dados nas escolas

As amostras de ar eram armazenadas em recipientes específicos e, no início da tarde, eram levadas para análise no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através de cromatografia gasosa.

Todas as coletas foram realizadas pela autora com auxílio de dois estudantes. A análise das amostras e a medida do hidrogênio expirado foram realizadas pela autora.

4.7 - Análise Estatística

A análise descritiva foi utilizada para caracterização da população com uso de gráficos e tabelas. As variáveis quantitativas foram descritas através de medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão) e as variáveis categóricas foram expressas por percentuais.

A comparação das variáveis categóricas foi realizada mediante o teste Qui-quadrado com correção de Yates. No caso da comparação das médias das variáveis contínuas, foi adotado o teste t de Student. A comparação dos valores da excreção de hidrogênio nos quatro momentos do teste (jejum, 60, 120 e 180 minutos) entre os alunos de cor branca e não-branca foi realizada através de análise de variância com medidas repetidas. Considerou-se como diferença significativa um valor de “p” inferior a 0,05.

Os dados foram processados e analisados por meio dos programas Epi-Info versão 6.04, PEPI versão 3.0 e SPSS versão 10.0.

4.8 - Considerações Éticas

O protocolo do presente estudo e seu termo de consentimento informado foram aprovados pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (projeto nº: 99077).

A participação no estudo envolveu a ingestão de 250 ml de leite integral, além de coletas de ar expirado. Os riscos e desconfortos associados com a ingestão do leite podem incluir cólicas, náuseas, borboríngos, flatulência, dor e distensão abdominal e diarreia. No presente estudo, não foram relatadas quaisquer situações envolvendo os riscos e desconfortos previstos.

A inclusão dos alunos no estudo só ocorreu após a assinatura do termo de consentimento (ANEXO 1) pelos pais ou responsáveis.

5 - RESULTADOS

5 - RESULTADOS

5.1 - Características da Amostra

Trezentos e oito alunos foram sorteados e receberam o termo de consentimento para participar do estudo, dos quais 83 foram excluídos, sendo 66 por não terem apresentado o termo de consentimento assinado pelos responsáveis no dia da realização do exame, 5 por não terem comparecido em jejum, 5 por uso recente de antibióticos, 4 por terem apresentado diarreia e 3 por terem se alimentado durante as coletas. Na faixa etária dos 8 aos 12 anos, 178 foram sorteados e 32 excluídos (18%), enquanto, dos 13 aos 18 anos, 130 foram sorteados e 51 excluídos (39%) ($p < 0,001$).

Dos 225 indivíduos efetivamente incluídos no estudo, 134 (59,6%) eram do sexo feminino. A idade variou de 8 a 18 anos, com média de $12,2 \pm 2,0$ anos e mediana de 11,8 anos. Cento e cinquenta e quatro alunos (68,4%) eram de cor branca e 71 (31,6%) de cor não-branca (no caso, de cor preta ou parda). Em relação ao estado nutricional, a média do escore z foi de $0,16 \pm 1,42$ para peso/idade e de $-0,17 \pm 0,97$ para altura/idade (tabela 3). Cinco alunos (2,2%) foram considerados desnutridos (escore z igual ou inferior a -2 para peso/idade e/ou altura/idade). Os dados antropométricos só não foram obtidos de um dos alunos.

Tabela 3 – Características gerais dos alunos estudados

Variável	
Idade (anos)	12,2 ± 2,0
Sexo feminino, n (%)	134 (59,6)
Cor branca, n (%)	154 (68,4)
Relação peso/idade	0,16 ± 1,42
Relação altura/idade	- 0,17 ± 0,97

De acordo com as informações obtidas nos termos de consentimento, 28 alunos (12,4%) tinham diagnóstico de alguma doença. Destes, 20 apresentavam doenças respiratórias (71,4%), 4, doenças neurológicas (14,2%), 1, hepatopatia (3,6%), 1, doença hematológica (3,6%), 1, cardiopatia (3,6%) e 1, colagenose (3,6%).

A comparação entre os alunos de cor branca e não-branca em relação à média de idade, sexo e estado nutricional não apresentou diferenças significativas (tabela 4).

Tabela 4 - Características gerais dos alunos de acordo com a cor

Variáveis	Branco n (%)	Não-branco n (%)	p
Sexo			
Masculino	61 (39,6)	30 (42,2)	0,819
Feminino	93 (60,4)	41 (57,8)	
Idade (anos)			
Média ± desvio-padrão	12,1 ± 1,9	12,2 ± 2,0	0,559
Relação			
Peso/idade	- 0,01 ± 1,08	0,25 ± 1,08	0,108
Altura/idade	- 0,23 ± 0,96	- 0,03 ± 1,00	0,160

* Valor de “p” obtido através do Teste t de Student e Teste Qui-quadrado

Na tabela 5, pode-se observar a distribuição dos alunos nas duas faixas etárias em que foram classificados. Não houve diferença significativa em relação ao sexo e ao escore z peso/idade nestas duas faixas etárias. O escore z altura/idade foi significativamente menor nas crianças da faixa etária mais elevada (tabela 6).

Tabela 5 - Distribuição dos alunos em relação à faixa etária

Faixa etária	n	%
8-12 anos	143	63,6
13-18 anos	82	36,4

Tabela 6 - Comparação das características gerais dos alunos nas duas faixas etárias

Variáveis	8-12 anos n (%)	13-18 anos n (%)	p
Sexo			
Masculino	57 (39,9)	34 (41,5)	0,924
Feminino	86 (60,1)	48 (58,5)	
Relação			
Peso/idade	0,15 ± 1,11	- 0,06 ± 1,03	0,183
Altura/idade	- 0,04 ± 0,98	- 0,39 ± 0,93	0,009

Valor de “p” obtido através do Teste t de Student e Teste Qui-quadrado

5.2 - Resultados do Teste do Hidrogênio Expirado

O teste do hidrogênio expirado foi positivo em 19 dos 225 indivíduos estudados, o que demonstra uma prevalência de má absorção de doses fisiológicas de lactose de 8,4% (IC 95%: 5,2-12,9).

A média dos valores de hidrogênio encontrados no jejum e aos 60, 120 e 180 minutos após a ingestão de lactose nos 19 alunos com testes positivos está demonstrada na figura 3. Não houve diferença significativa entre esses valores nos quatro momentos considerados entre os alunos de cor branca e não-branca ($p = 0,264$).

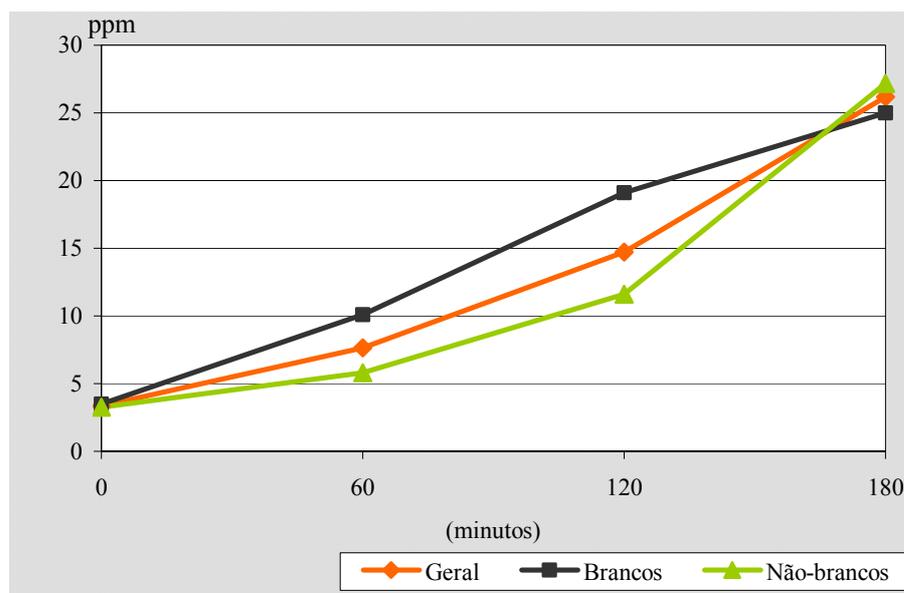


Fig. 3 - Valores médios da concentração de hidrogênio expirado nos alunos com testes positivos

O maior aumento dos níveis de hidrogênio em relação ao valor basal nos exames positivos variou de 21 a 44, com média de $26,2 \pm 5,7$. Este pico no delta H_2 ocorreu aos 120 minutos em 3 dos 19 indivíduos (16%) e aos 180 minutos nos 16 restantes (84%). Já o primeiro aparecimento de um delta H_2 acima de 20 se verificou em 1 indivíduo aos 60 minutos (5%), em 3 aos 120 minutos (16%) e em 15 aos 180 minutos (79%) (figura 4).

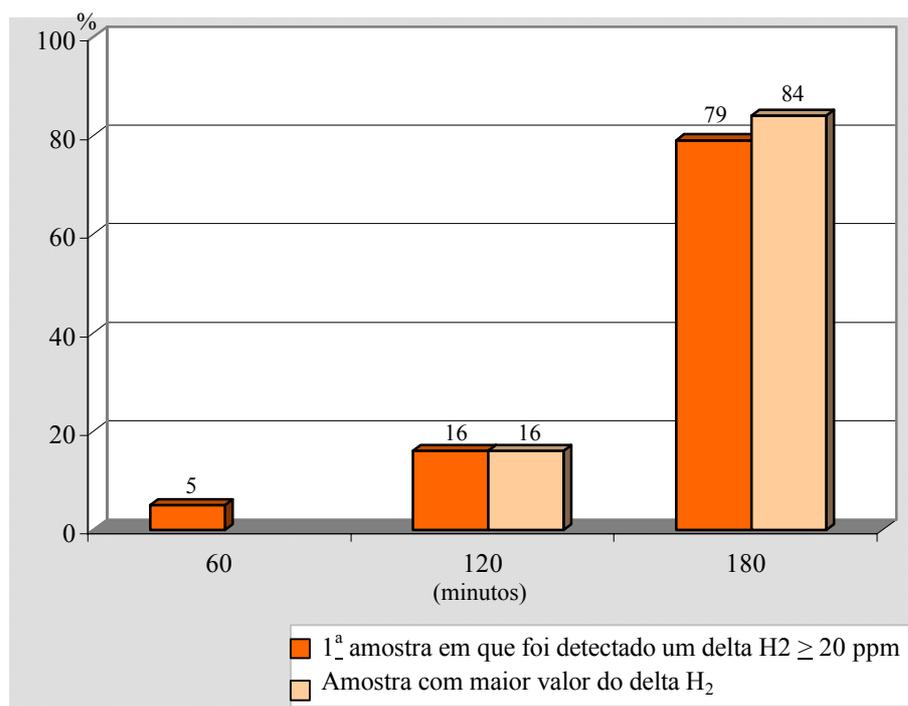


Fig. 4 - Detecção do maior valor do delta H₂ e do primeiro aparecimento de um delta H₂ ≥ 20 ppm nos alunos com testes positivos

5.2.1 - Taxas de Má Absorção de Lactose de acordo com a Cor

A prevalência de testes positivos de acordo com a cor está demonstrada na tabela

7.

Tabela 7 - Prevalência de má absorção de lactose de acordo com a cor

Cor	n	f	(%)	RP	IC95%	p
Não-branca	71	11	15,5	3,0	1,3 - 7,1	0,020
Branca	154	8	5,2			

* Valor de "p" obtido através do Teste Qui-quadrado

f: número absoluto de casos

RP: Razão de prevalência

IC: Intervalo de confiança

A diferença nas taxas de prevalência de má absorção de lactose nos alunos de cor branca e não-branca (5,2% x 15,5%) foi estatisticamente significativa (RP = 3,0, IC95%: 1,3-7,1, $p = 0,02$).

5.2.2 - Taxas de Má Absorção de Lactose de acordo com a Faixa Etária

Em relação à prevalência de má absorção de lactose de acordo com a faixa etária, não foi observada diferença estatisticamente significativa. Houve 4,9% de má absorção nos alunos de 13 a 18 anos e 10,5% nos alunos de 8 a 12 anos (RP = 0,47, IC95%: 0,16-1,35, $p = 0,227$) (tabela 8).

Tabela 8 - Prevalência de má absorção de lactose de acordo com a faixa etária

Faixa etária	n	f	(%)	RP	IC95%	P*
13-18 anos	82	4	4,9	0,47	0,16 - 1,35	0,227
8-12 anos	143	15	10,5			

* Valor de "p" obtido através do Teste Qui-quadrado

f: número absoluto de casos

RP: Razão de prevalência

IC: Intervalo de confiança

As prevalências encontradas nessas duas faixas etárias com estratificação para a cor estão indicadas na tabela 9. Entre os alunos de cor branca, encontramos 6,9% de má absorção na faixa etária dos 8 aos 12 anos e 1,9% na compreendida entre 13 e 18 anos. Nos alunos de cor não-branca, as prevalências encontradas foram de 19% dos 8 aos 12 anos e de 10,3% dos 13 aos 18 anos ($p = 0,506$).

Tabela 9 - Prevalência de má absorção de lactose de acordo com a faixa etária, com estratificação para cor

Cor	8-12 anos			13-18 anos			
	n	f	%	n	f	%	p
Não-brancos	42	8	19,0	29	3	10,3	0,506
Branco	101	7	6,9	53	1	1,9	0,264

* Valor de “p” obtido através do Teste Qui-quadrado

f: número absoluto de casos

5.3 - Comparação entre Alunos com Testes Positivos e Negativos

A tabela 10 compara as características gerais dos alunos com testes positivos e negativos.

Não houve associação entre má absorção de lactose e sexo, idade, relação peso/idade ou altura/idade. A cor foi a única variável associada à má absorção de lactose neste estudo.

Tabela 10 – Comparação entre os alunos com testes positivos e negativos

Variável	Teste positivo n = 19	Teste negativo n = 206	p
Idade (anos)	11,5 ± 1,85	12,2 ± 1,95	0,164
Sexo feminino, n (%)	15 (78,9)	119 (57,8)	0,120
Cor branca, n (%)	8 (42,1)	146 (70,9)	0,020
Relação			
Peso/idade	- 0,04 ± 1,00*	0,09 ± 1,09	0,168
Altura/idade	- 0,47 ± 0,70*	- 0,14 ± 0,99	0,662

* n = 18

5.4 - Níveis de Hidrogênio em Jejum

Os níveis de hidrogênio em jejum variaram de zero a 55, com média de $7,2 \pm 7,38$. Em 17 casos (7,5%) este valor foi superior a 20 ppm: em 11 alunos de cor branca (7,1%) e em 6 de cor não-branca (8,4%). Nestes alunos, os níveis de hidrogênio após a ingestão de lactose foram menores do que os verificados em jejum e em nenhum caso foi feito o diagnóstico de má absorção de lactose. Excluindo-se estes casos da análise, a prevalência de má absorção de lactose encontrada foi de 9,1% (19/208) (IC 95%: 6,1-13,1). Não ocorreram alterações nos resultados encontrados em relação à diferença na prevalência entre brancos e não-brancos ($p = 0,018$) e entre as duas faixas etárias ($p = 0,256$).

==== 6 - DISCUSSÃO ====

6 - DISCUSSÃO

6.1 - Características da População Brasileira

Tendo em vista que a hipolactasia primária do tipo adulto sofre influência racial, serão discutidos alguns aspectos antropológicos e demográficos sobre a população do Brasil, do Rio Grande do Sul e da cidade de Porto Alegre, local onde foi realizado o estudo.

- **Aspectos antropológicos**

A população brasileira é bastante heterogênea do ponto de vista étnico e inclui indivíduos de cor ou raça branca, preta, parda, amarela e indígena.

Os índios que existiam no Brasil à época de seu descobrimento eram descendentes de populações primitivas que, em sua maior parte, se originaram de regiões setentrionais da Ásia oriental (SALZANO & FREIRE-MAIA, 1967).

A população caucasóide, além da ascendência portuguesa, sofreu influência das correntes imigratórias dos séculos XIX e XX, constituídas por alemães, italianos, suíços, espanhóis, belgas, ingleses, suecos, franceses, austríacos, poloneses, russos, árabes, turcos e japoneses.

Os negros, trazidos ao Brasil do século XVI à primeira metade do século XIX, eram escravos sudaneses e bantos. Os primeiros originaram-se da região ao norte do Golfo da Guiné e os outros, do largo cinturão que vai do Atlântico ao Índico, ligando Angola e o Congo

a Moçambique. Os sudaneses teriam composto em alta escala a população negra da Bahia e, talvez, em menor escala, a de Pernambuco e Maranhão. Os bantos ocupariam uma área maior, do próprio Maranhão ao centro e sul do país (SALZANO & FREIRE-MAIA, 1967; SEVÁ-
-PEREIRA *et al.*, 1983).

• **Distribuição de acordo com a cor**

A tabela 11 apresenta informações a respeito da frequência de indivíduos brancos, pretos, pardos, amarelos e indígenas nas diversas regiões brasileiras. Como se pode verificar, 54% da população brasileira, em 1999, foi classificada como branca, 39,9% como parda, 5,4% como preta e 0,6% como amarela ou indígena. Há uma clara demarcação geográfica na distribuição étnica: as populações de cor preta ou parda predominam nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, enquanto no Sul e Sudeste, a maioria é branca.

Tabela 11 - População brasileira e sua respectiva distribuição percentual, por cor ou raça

	População total	Cor ou raça (%)			
		Branca	Preta	Parda	Amarela ou indígena
Brasil	160.336.471	54	5,4	39,9	0,6
Região Norte	7.828.407	28,4	2,3	68,3	1,0
Região Nordeste	46.400.796	29,7	5,6	64,5	0,2
Região Sudeste	70.067.880	64,0	6,7	28,4	0,8
Região Centro-Oeste	11.273.592	46,2	3,5	49,4	0,8
Região Sul	24.514.219	83,6	3,0	12,6	0,7
Rio Grande do Sul	9.996.461	86,8	4,1	8,9	0,2
Região Metropolitana de Porto Alegre	3.374.436	84,6	6,5	8,4	0,4

Fonte: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1999. Rio de Janeiro. IBGE, 2000.

O Rio Grande do Sul é o segundo estado brasileiro com maior proporção de indivíduos de cor ou raça branca (86,8%), estando atrás apenas de Santa Catarina, onde esta proporção é de 91% (IBGE, 1999). A cidade de Porto Alegre, de acordo com os dados do Censo Demográfico do Brasil de 1991, apresenta 84,05% de indivíduos de cor branca, 8,25% de cor parda, 7,06% de cor preta, 0,12% de cor amarela e 0,09% de indígenas (tabela 12).

Tabela 12 - População do Rio Grande do Sul e de Porto Alegre segundo cor ou raça

Cor	Rio Grande do Sul		Porto Alegre	
	n	(%)	n	(%)
Branca	7.942.101	87,00	1.061.939	84,05
Parda	766.627	8,38	104.317	8,25
Preta	394.035	4,31	89.206	7,06
Amarela	4.911	0,05	1.573	0,12
Indígena	14.479	0,15	1.223	0,09
Sem declaração	16.302	0,17	5.143	0,40
Total	9.138.455	100,00	1.263.401	100,00

Fonte: Censo Demográfico do Brasil, 1991 - IBGE.

6.2 - Características da Amostra

De acordo com o exposto anteriormente, uma consideração a ser feita é a relacionada à alta prevalência de alunos de cor preta ou parda em nosso estudo (31,6%). Esta proporção é bastante superior à encontrada em Porto Alegre, cerca de 15% (tabela 12). Como gostaríamos de avaliar as diferenças na prevalência de má absorção de lactose de acordo com

a cor, selecionamos escolas situadas na periferia da cidade de Porto Alegre, onde encontramos uma maior proporção de indivíduos de cor não-branca.

6.3 - Teste do Hidrogênio Expirado

O teste do hidrogênio expirado, que teve seu uso difundido a partir da década de 70, hoje é a técnica mais utilizada para o diagnóstico da má absorção de lactose (LEIS *et al.*, 1997). A simplicidade e a natureza não-invasiva do método tornaram-no ideal para aplicação em estudos epidemiológicos.

Vários trabalhos já compararam o teste do hidrogênio expirado com outros métodos diretos e indiretos para determinar má absorção de lactose em seres humanos.

NEWCOMER *et al.* (1975) compararam o aumento da glicose e da galactose plasmáticas, a excreção pulmonar de $^{14}\text{CO}_2$ e de hidrogênio após a administração de 50 g de lactose em solução aquosa a 10% em 50 adultos que haviam realizado biópsia intestinal com medida da atividade da lactase (25 com hipolactasia e 25 com atividade enzimática normal). Considerando a medida da atividade da lactase na biópsia como o padrão-ouro, a excreção de hidrogênio apresentou sensibilidade e especificidade de 100%.

METZ *et al.* (1975) avaliaram 25 pacientes com história de diarreia crônica e dor abdominal através dos testes de tolerância à lactose e do hidrogênio expirado. Houve concordância de 100% nos resultados dos dois exames nos 25 pacientes, sendo 15 deles positivos e 10 negativos. Oito pacientes realizaram também biópsia jejunal e em todos foi confirmado o diagnóstico anteriormente estabelecido com base nos dois testes.

Um estudo mais recente, de AROLA *et al.* (1988), comparando o teste do hidrogênio expirado com a medida da atividade da lactase na biópsia jejunal em 63 indivíduos

adultos, confirmou uma alta especificidade do exame (96%), mas a sensibilidade foi mais baixa (69%). Os valores preditivos positivo e negativo foram de 85% e 90% respectivamente. Os autores recomendam que, para evitar resultados falso-negativos, a coleta seja mais prolongada (até 6 horas após ingestão de lactose) e que seja previamente realizado um teste com lactulose para se avaliar a capacidade de produção de hidrogênio pela flora colônica. No entanto, também questiona-se nesse trabalho o uso da medida da atividade da lactase como padrão-ouro que pode ter limitações já que o teste é geralmente realizado com um fragmento da mucosa jejunal, o qual pode não ser representativo de todo o intestino delgado ou mesmo de todo o jejuno.

O teste de tolerância à lactose também é bastante utilizado em estudos de prevalência. DOUWES *et al.* (1978), porém, analisando 163 indivíduos que realizaram o teste de tolerância e o teste de hidrogênio expirado, demonstraram discordância entre os resultados dos exames em 50% dos casos. Além disso, no teste de tolerância, devem-se usar doses farmacológicas de lactose (2 g/kg, máximo de 50 g) para que se possam obter incrementos mensuráveis e reprodutíveis na glicemia, permitindo a diferenciação entre absorvedores e não-absorvedores (SOLOMONS *et al.*, 1980). Caso esta técnica fosse utilizada em nosso estudo, todas as crianças receberiam 50 g de lactose, quantidade equivalente a um litro de leite e que dificilmente seria consumida em uma única ocasião. Acreditamos que estudos que utilizam doses farmacológicas de lactose são úteis para a descrição da distribuição geográfica dos fenótipos relacionados com a persistência ou não da atividade enzimática. No entanto, a má absorção de lactose determinada com o uso dessas doses tem aplicação clínica limitada.

Em nossa pesquisa, utilizamos 250 ml de leite, correspondente a 12,5 g de lactose, dose que tem sido adotada em outros estudos epidemiológicos (LADAS *et al.*, 1991; PITZALIS *et al.*, 1993; LEIS *et al.*, 1997).

O teste do hidrogênio expirado teve duração de 3 horas, com coletas aos 60, 120 e 180 minutos após a ingestão do leite. De acordo com BARILLAS-MURY & SOLOMONS

(1987), o período de 3 horas de coleta, com o emprego do critério de um aumento igual ou superior a 20 ppm para se considerar um resultado positivo, tem boa sensibilidade para detecção de má absorção de lactose em crianças, mesmo com a utilização de leite.

ABRAMOWITZ *et al.* (1986) analisaram 132 testes realizados em crianças de Israel nos quais as coletas foram efetuadas de 30 em 30 minutos por 3 horas e o critério de positividade foi o aumento na concentração de hidrogênio acima de 10 ppm. Sessenta e três exames (47,7%) foram considerados positivos, segundo esse critério, tendo, em 55 deles (87,3%), ocorrido aumento aos 120 minutos. Em 8 casos (12,7%), o aumento se deu aos 150 ou 180 minutos. Os autores concluíram que com apenas duas coletas, aos zero e 120 minutos, o exame mantém boa sensibilidade. Os casos em que o aumento só foi evidenciado após 120 minutos poderiam ser devidos à absorção incompleta da lactose em indivíduos sem deficiência de lactase ou com deficiência parcial. No entanto, a dose utilizada foi de 2 g/kg de lactose em solução aquosa e, com o uso do leite, recomenda-se prolongar as coletas por 3 ou 4 horas após ingestão da lactose (ROSADO & SOLOMONS, 1983; BARILLAS-MURY & SOLOMONS, 1987). De fato, dos 19 testes positivos em nosso estudo, 15 (79%) apresentaram um delta H₂ igual ou superior a 20 ppm somente aos 180 minutos (figura 4). Caso tivéssemos utilizado o critério adotado por ABRAMOWITZ *et al.* (1986), considerando como positivos os resultados com delta H₂ acima de 10 ppm, mesmo assim, 12 dos 19 casos (63%) só seriam diagnosticados aos 180 minutos.

Nosso achado está de acordo com os resultados do estudo de ROSADO & SOLOMONS (1983) no qual o teste do hidrogênio expirado foi realizado em 41 indivíduos adultos após ingestão de 360 ml de leite integral (18 g de lactose). Utilizando como critério de positividade um delta H₂ igual ou superior a 25 ou a 20 ppm (os resultados foram idênticos com os dois critérios), 20 indivíduos foram classificados como não-absorvedores. O aumento na concentração de hidrogênio ocorreu entre a 3^a e a 4^a hora na maioria dos indivíduos. O retardo no

esvaziamento gástrico verificado com o uso do leite ao invés de lactose em solução aquosa foi, segundo os autores, a explicação mais provável para esse achado.

SOLOMONS *et al.* (1979) demonstraram que o volume de hidrogênio excretado é menor após o uso de lactose na forma de leite se comparado com o emprego de lactose em solução aquosa. Os autores selecionaram 14 crianças com teste do hidrogênio expirado positivo após o uso de lactose, 1,75 g/kg dissolvidos em 200 ml de água. As crianças realizaram outro teste com a mesma quantidade de lactose na forma de leite. Em 12 (86%) houve uma redução significativa no volume de hidrogênio excretado nas primeiras 6 horas após a ingestão da lactose. Foram realizados outros testes com lactulose dissolvida em água e lactulose adicionada a uma fórmula que simulava o leite, mas sem lactose, composta de caseína, sacarose e óleo vegetal. A excreção foi maior com o uso de lactulose em água. No entanto, quando se utilizaram 5 mg de metoclopramida previamente ao teste com lactulose, caseína, sacarose e óleo vegetal, a excreção de hidrogênio foi semelhante nos dois grupos. Esses resultados foram atribuídos ao retardo no esvaziamento gástrico e explicam por que a sintomatologia causada pela liberação de hidrogênio a partir da fermentação de lactose não absorvida é menos intensa com o uso do leite.

As coletas de hidrogênio expirado em nosso estudo foram realizadas com intervalos de 60 minutos. Conforme demonstrado por SOLOMONS *et al.* (1980), esse intervalo não diminui a sensibilidade do exame, mesmo com o uso de doses baixas (12,5 g) de lactose.

Consideramos como critério de positividade o aumento igual ou superior a 20 ppm de hidrogênio acima do nível basal. Na literatura pediátrica, esse é o critério mais adotado, embora alguns autores utilizem como ponto de corte um aumento acima de 10 ppm de hidrogênio (ABRAMOWITZ *et al.*, 1986; BUSTAMANTE *et al.*, 1996).

Um estudo brasileiro recente (REIS *et al.*, 1999) também preconiza um aumento na concentração de hidrogênio acima de 20 ppm para o diagnóstico de má absorção de lactose, pois esse critério apresentou melhor correlação com a ocorrência de intolerância a esse carboidrato.

VELIGATI *et al.* (1994) também avaliaram a correlação dos critérios de 10 e 20 ppm com a sintomatologia apresentada após a sobrecarga de lactose. Através de uma análise retrospectiva, identificaram as crianças que realizaram o teste do hidrogênio expirado para diagnóstico de má absorção de lactose no Hospital de Hartford, Connecticut, no período de janeiro de 1988 a setembro de 1992. Juntamente com os resultados do exame, era registrada a ocorrência de sintomas por um período de 8h após ingestão da lactose. Foram identificados 581 exames e seus resultados correlacionados com um escore de sintomas. Comparando os grupos com $\Delta H_2 < 10$ ppm, $\Delta H_2 < 20$ ppm e $\Delta H_2 \geq 20$ ppm, este último apresentou maior frequência de diarreia, flatulência, borborigmos e dor abdominal. A comparação entre os grupos com ΔH_2 entre 10-19 ppm e $\Delta H_2 \geq 20$ ppm também demonstrou melhor correlação do critério de 20 ppm com a sintomatologia clínica.

BARR *et al.* (1981) compararam os resultados do teste do hidrogênio expirado com a medida da atividade da lactase na biópsia intestinal de 21 crianças (9 com hipolactasia e 12 com atividade normal da lactase). O aumento na concentração de hidrogênio igual ou superior a 10 ppm 120 minutos após o uso de 2 g/kg de lactose em solução aquosa a 20% permitiu a discriminação completa entre os dois grupos. O ΔH_2 aos 120 minutos foi de 0 a 7 ppm nos pacientes com níveis normais de lactase e de 21 a 250 ppm nos com hipolactasia. Desta forma, a utilização do critério de 20 ppm teria a mesma sensibilidade.

SOLOMONS & BARILLAS (1986), apoiados nos resultados de estudos com crianças na Guatemala, preconizam a adoção do critério de 20 ppm. Esses autores realizaram o teste do hidrogênio expirado em 73 crianças saudáveis após a ingestão de 240 ml de leite integral (12 g de lactose) e também após a ingestão do mesmo volume de leite com 90-95% da

lactose hidrolisada (0,6 a 1,2 g de lactose, com o restante dos carboidratos sendo glicose ou galactose). Utilizando como critério de positividade o aumento igual ou superior a 20 ppm, 60% dos indivíduos seriam classificados como não-absorvedores de lactose após o primeiro teste. Essa proporção seria de 83% com o critério de um aumento igual ou superior a 10 ppm. Com o uso do leite hidrolisado, os critérios de 20 e 10 ppm classificariam, respectivamente, 4% e 30% dos indivíduos como não-absorvedores. Os autores concluem que a proporção alta de má absorção após ingestão do leite com lactose hidrolisada que seria diagnosticada com a utilização do critério de 10 ppm é devida à baixa especificidade desse critério.

6.4 - Prevalência de Má Absorção de Lactose na População Estudada

A prevalência de má absorção de doses fisiológicas de lactose em crianças e adolescentes de 8 a 18 anos encontrada neste estudo foi de 8,4%. Considerando as duas faixas etárias em que a amostra foi dividida, a prevalência foi de 10,5% dos 8 aos 12 anos e de 4,9% dos 13 aos 18 anos (tabela 8).

Conforme já discutido anteriormente, a comparação de dados de prevalência entre diferentes regiões deve levar em consideração, além da faixa etária, a dose de lactose e o veículo utilizado para sua administração. Nas tabelas 13, 14 e 15, selecionamos alguns estudos de prevalência realizados no Brasil e em outros países para que possamos compará-los com este estudo.

Tabela 13 - Prevalência de má absorção de lactose em casuísticas pediátricas: teste do hidrogênio expirado e utilização de lactose em solução aquosa

Autor, ano e país	Método e critério para exame positivo	Dose	Veículo	n	Faixa etária (anos)	Má absorção (%)	Intolerância (%)
CHANG <i>et al.</i> , 1987 - China	H ₂ expirado > 20 ppm	2 g/kg	Solução aquosa a 20%	54	1 mês-1	13,0	–
				12	2	16,7	–
				30	3	43,3	–
				51	4	51,0	–
				51	5	70,6	–
				40	6	82,5	–
				53	7-8	92,5	–
				67	9-10	94,0	–
				104	11-12	84,7	–
		66	13-14	86,4	–		
		30	1 mês-1	10,0	–		
		12	2	16,7	–		
		23	3	26,1	–		
		37	4	32,4	–		
		32	5	43,8	–		
		31	6	71,0	–		
		42	7-8	71,4	–		
		38	9-10	81,6	–		
50	11-12	80,0	–				
29	13-14	79,3	–				
MAGGI <i>et al.</i> , 1987 - Uruguai	H ₂ expirado > 20 ppm	2 g/kg	Solução aquosa a 20%	20	0-4	25,0	0,00
				20	5-9	40,0	10,00
				20	10-14	75,0	40,00
				20	15-19	35,0	30,00

Autor, ano e país	Método e critério para exame positivo	Dose	Veículo	n	Faixa etária (anos)	Má absorção (%)	Intolerância (%)
TING <i>et al.</i> , 1988 - China	H ₂ expirado > 20 ppm	0,5 g/kg	Solução aquosa a 10%	8	3	0,0	0,00
				33	4	12,1	0,00
				63	5	14,3	0,00
				109	6	12,1	0,00
				128	7	43,0	0,00
				56	8	48,0	0,00
				67	9-10	59,7	4,50
				79	11-12	64,6	21,50
				69	13-14	73,9	31,90
				62	15-16	68,5	27,40
				52	17-18	71,2	30,80
WITTENBERG & MOOSA, 1990 África	H ₂ expirado ≥ 20 ppm	1 g/kg	Solução aquosa a 10%	33	2-5	78,8	–
				14	5-9	78,6	–
REIS <i>et al.</i> , 1999 Brasil (São Paulo)	H ₂ expirado > 20 ppm	18 g	Solução aquosa a 10%	83	7-15	22,9	12,00
FIGUEIREDO, 2000 Brasil (Minas Gerais)	H ₂ expirado ≥ 20 ppm	25 g	Solução aquosa a 10%	435	7-15	49,2	24,30

Tabela 14 - Prevalência de má absorção de lactose em casuísticas pediátricas: teste do hidrogênio expirado e utilização de lactose em solução aquosa e na forma de leite

Autor, ano e país	Método e critério para exame positivo	Dose	Veículo	n	Faixa etária (anos)	Má absorção (%)	Intolerância (%)
LADAS <i>et al.</i> , 1991 - Grécia	H ₂ expirado ≥ 20 ppm	12 g	240 ml de leite	150*	5-12	2,0	–
		2 g/kg	Solução aquosa a 20%	150*	5-12	46,0	–
TADESSE <i>et al.</i> , 1992 - China	H ₂ expirado ≥ 20 ppm	1g/kg	Solução aquosa a 10%	42	3-4	41,0	–
				20	5-6	65,0	–
				20	7-8	80,0	–
				17	9-10	94,0	–
				18	11-12	94,0	–
		0,5 g/kg	Leite (10 ml/kg)	37	3-4	5,0	–
				23	5-6	0,0	–
				13	7-8	39,0	–
				25	9-10	28,0	–
				17	11-12	35,0	–
LEIS <i>et al.</i> , 1997 - Espanha	H ₂ expirado ≥ 20 ppm	2 g/kg	Solução aquosa a 20%	95	3-5	9,5	0,00
				209	6-13	36,4	15,80
				208	14-18	36,5	17,30
		12 g	250 ml de leite	8	3-5	0,0	0,00
				73	6-13	8,2	0,01
				56	14-18	19,6	0,02

* A mesma amostra foi testada com doses diferentes.

Tabela 15 - Prevalência de má absorção de lactose em casuísticas pediátricas: teste do hidrogênio expirado e utilização de lactose na forma de leite

Autor, ano e país		Método e critério para exame positivo	Dose	Veículo	n	Faixa etária (anos)	Má absorção (%)	Intolerância (%)
PITZALIS <i>et al.</i> , 1993 - Itália		H ₂ expirado > 20 ppm	12 g	250 ml de leite	70	8-15	5,7	0,00
ROSADO <i>et al.</i> , 1994	México Central	H ₂ expirado ≥ 20 ppm	12 g/18 g	Leite < 6a = 240 ml ≥ 6a = 360 ml	56	< 4	9,0	11,00
					84	4-8	26,0	13,00
					82	8-12	43,0	20,00
	Região Norte				59	< 4	2,0	3,00
					78	4-8	9,0	3,00
					59	8-12	8,0	3,00
	Região Sul				77	4-8	18,0	4,00
					86	8-12	12,0	5,00
ESTE ESTUDO		H ₂ expirado ≥ 20 ppm	12,5 g	250 ml de leite	143	8-12	10,5	–
					82	13-18	4,9	–

Existem poucos trabalhos brasileiros publicados sobre má absorção de lactose em crianças.

REIS *et al.* (1999) realizaram um estudo que avaliou a prevalência de má absorção em alunos de uma escola situada na periferia da cidade de Marília, São Paulo. Foram incluídos 83 escolares, cuja idade variou de 7 a 15 anos. O método diagnóstico foi o teste do hidrogênio expirado após uma dose de 18 g de lactose em solução aquosa a 10%. Com um ponto de corte de delta H₂ acima de 20 ppm, 19 (22,9%) alunos foram classificados como maus absorvedores de lactose e, com delta H₂ acima de 10 ppm, 37 (44,6%) alunos. Apesar do uso de doses semelhantes, a prevalência encontrada por esses autores é superior à obtida em nosso estudo. No entanto, os veículos utilizados para administração da lactose foram diferentes.

Outra pesquisa com crianças brasileiras foi realizada em Minas Gerais, no município de Rio Acima, por FIGUEIREDO (2000) que avaliou 435 crianças de 7 a 15 anos de idade, através do teste do hidrogênio expirado, após ingestão de 25 g de lactose em solução aquosa a 10%. Utilizando como critério de positividade um delta H₂ igual ou superior a 20 ppm, a prevalência de má absorção foi de 49,2% e, de intolerância, de 24,3%.

LEIS *et al.* (1997) realizaram, na Espanha, um estudo no qual foram demonstrados o aumento nas taxas de má absorção de acordo com a idade e a variação dessas taxas de acordo com a dose e o veículo empregados. Inicialmente foram testados 850 indivíduos entre 3 e 85 anos com o teste do hidrogênio expirado e a dose de 2 g/kg (máximo de 50 g) de lactose em solução aquosa. Os com resultados positivos (32,5%) realizaram outros testes após a ingestão de 250 ml de leite ou de iogurte. Nas faixas etárias de 6 a 13 anos e de 14 a 18 anos as taxas de má absorção com 2 g/kg de lactose foram de 36,4 e 36,5%, respectivamente. Quando alguns destes indivíduos com má absorção de doses farmacológicas foram testados com 250 ml de leite, as prevalências foram de 8,2% e 19,6%. Neste caso, a comparação destes resultados com os obtidos em nosso estudo fica prejudicada, pois, para o teste com leite foram selecionadas somente crianças que haviam evidenciado má absorção com 2 g/kg de lactose.

Provavelmente, a prevalência real de má absorção com 250 ml de leite seja bem menor nessa população.

Nossos dados são semelhantes aos de um estudo realizado por PITZALIS *et al.* (1993) em Roma, na Itália. Esses autores, encontraram, em 70 crianças de 8 a 15 anos, uma prevalência de 5,7% de má absorção de lactose, com o uso de 250 ml de leite.

Taxas menores de má absorção com a utilização de doses semelhantes de leite foram verificadas na Grécia por LADAS *et al.* (1991), em 150 crianças dos 5 aos 12 anos, tendo todas elas sido submetidas a dois testes: o primeiro com 2 g/kg de lactose e o segundo, 4 semanas após, com 240 ml de leite. As taxas de prevalência de má absorção foram de 46% com 2 g/kg de lactose e de 2% com 240 ml de leite. Extrapolando esses resultados para nossa população, podemos pressupor taxas de má absorção muito mais altas caso houvésemos empregado doses farmacológicas de lactose.

No México, ROSADO *et al.* (1994) demonstraram variação nas taxas de má absorção em três diferentes regiões do país. Para que possamos estabelecer comparação com nossos resultados, consideraremos apenas os dados referentes às crianças de 8 a 12 anos. No norte do país, a prevalência encontrada nessa faixa etária foi de 8%; na zona situada mais ao sul, descrita como apresentando uma população de baixo nível socioeconômico e ascendência maia, a prevalência foi de 12%, ambas muito semelhantes à prevalência registrada neste estudo. Já na Cidade do México, a prevalência foi de 43%. A dose utilizada por esses autores foi de 360 ml de leite integral, correspondendo a 18 g de lactose, um pouco mais alta que a empregada neste estudo.

Entre os orientais, as taxas de prevalência de má absorção de lactose são extremamente altas.

CHANG *et al.* (1987) determinaram a prevalência de má absorção de lactose em crianças de Taiwan através do teste do hidrogênio expirado. Foram incluídas 852 crianças, divididas em dois grupos de acordo com a dose de lactose utilizada (1 ou 2 g/kg de lactose em

solução aquosa a 20%, com máximo de 50 g). Mesmo em crianças de 1 mês a 1 ano de idade, as taxas de prevalência foram de 13% com 2 g/kg e de 10% com 1 g/kg de lactose. Em ambos os grupos, pode-se observar o aumento das taxas nas faixas etárias mais elevadas. Entre 13 e 14 anos, houve 86,4% de má absorção com 2 g/kg e 79,3% com 1 g/kg.

Em outra investigação realizada com crianças de Taiwan, TING *et al.* (1988) registraram taxas menores de má absorção com o uso de 0,5 g/kg de lactose em solução aquosa a 10%. No entanto, esse fato foi observado principalmente em crianças pequenas. A partir dos 7 anos de idade, houve um incremento importante nas taxas de prevalência, atingindo 73,9% entre 13 e 14 anos.

No estudo de TADESSE *et al.* (1992), realizado em Hong Kong, pode-se evidenciar a diferença na prevalência de má absorção com o uso de leite (10 ml/kg, correspondendo a 0,5 g de lactose/kg) e lactose em solução aquosa a 10% (1 g/kg).

Em crianças africanas institucionalizadas, WITTENBERG & MOOSA (1990), utilizando o teste do hidrogênio expirado, com dose de 1 g/kg de lactose em solução aquosa a 10%, encontraram prevalências de 78,8% dos 2 aos 5 anos de idade e de 78,6% dos 5 aos 9 anos. Esse estudo mostra uma prevalência alta à semelhança do descrito na maior parte da África.

6.4.1 - Prevalência de Má Absorção de Lactose de acordo com a Cor

Em relação à prevalência de má absorção de lactose de acordo com a cor dos alunos, nosso estudo demonstrou taxas de má absorção três vezes maiores nos alunos de cor não-branca quando comparados aos de cor branca. (tabela 7). Ao analisarmos as taxas de má absorção nas crianças e adolescentes de cor branca e não-branca em cada uma das faixas etárias separadamente, podemos perceber uma tendência a taxas mais altas entre os últimos nas duas faixas etárias, embora, neste caso, sem atingir significância estatística (tabela 9).

Estes resultados estão de acordo com os relatados por FIGUEIREDO (2000) em estudo realizado com 435 crianças no município de Rio Acima em Minas Gerais, que constatou taxas maiores de má absorção em crianças de cor preta (60,3%) e parda (50,7%) quando comparadas com outras de cor branca (37,5%).

SPARVOLI (1990), estudando 70 indivíduos de 19 a 59 anos nascidos na Região Sul do Brasil, demonstrou má absorção de lactose em 37,5% dos caucasóides e em 68,18% dos negróides. O teste utilizado para diagnóstico foi o teste de tolerância à lactose com dose de 50g de lactose em solução aquosa a 10%.

Em São Paulo, TRONCON *et al.* (1981) também encontraram taxas mais elevadas de má absorção de lactose em pacientes de cor não-branca em relação aos de cor branca (94,45% x 68,75%). Tais dados foram obtidos em pacientes adultos e com a utilização do teste de tolerância à lactose (dose de 50 g de lactose dissolvida em 300 ml de água).

Outro estudo efetuado em São Paulo por SEVÁ-PEREIRA *et al.* (1982) com adultos demonstrou taxas de 85% de má absorção em indivíduos negróides e de 50% em caucasóides. A dose de lactose empregada foi de 50 g em solução aquosa a 10%, e o método diagnóstico foi o teste de tolerância.

DUARTE & OLIVEIRA (1978), no entanto, em estudo que incluiu apenas 24 pacientes adultos verificaram uma prevalência maior de má absorção de lactose em pacientes de cor branca quando comparados com os de cor não-branca (61% x 54%).

6.4.2 - Prevalência de Má Absorção de Lactose de acordo com a Faixa Etária

Em nosso estudo, não foi demonstrada associação entre as taxas de má absorção de lactose e a faixa etária dos alunos. Encontramos 10,5% de má absorção na faixa etária de 8 a 12 anos e 4,9% na compreendida entre 13 e 18 anos (tabela 8). Embora a diferença não

tenha alcançado significância estatística, houve tendência a uma menor proporção de casos na faixa etária mais elevada.

Este achado paradoxal de menores taxas de má absorção com o aumento da idade também ocorreu em outros estudos. Se analisarmos detalhadamente os dados de CHANG *et al.* (1987) expostos na tabela 13, veremos que a prevalência de má absorção na faixa etária dos 9-10 anos foi maior do que a vista dos 13 aos 14 anos, tanto com o uso de 2 g/kg de lactose em solução aquosa quanto com a metade dessa dose. No trabalho de TADESSE *et al.* (1992), com emprego de 10 ml/kg de leite foram encontrados 39% de má absorção dos 7 aos 8 anos de idade e 28% dos 9 aos 10 anos. De acordo com LEIS *et al.* (1997), a prevalência de má absorção com a utilização de 2 g/kg de lactose foi praticamente idêntica nas faixas etárias dos 6 aos 13 anos e dos 14 aos 18 anos.

Esta tendência encontrada em nosso estudo poderia ser explicada caso houvesse uma maior proporção de crianças de cor não-branca na faixa etária de 8 a 12 anos. Entretanto, conforme se pode ver na tabela 9, mesmo com a estratificação pela cor, a tendência se mantém.

Houve uma diferença significativa em um dos indicadores do estado nutricional, no caso, o escore z altura/idade, entre as duas faixas etárias consideradas (tabela 6). Uma maior prevalência de desnutrição severa dos 8 aos 12 anos poderia explicar a maior proporção de casos nessa faixa etária. No entanto, o escore z altura/idade foi menor na faixa que apresentou taxas menores de má absorção de lactose.

Além do efeito do acaso, que pode ter contribuído para estes resultados, já que a diferença não alcançou significância estatística ($p = 0,227$), outro fator pode estar implicado. Os indivíduos com má absorção, e talvez intolerância, na faixa etária mais elevada podem ter se recusado a participar da pesquisa. De fato, as exclusões nessa faixa foram significativamente maiores se comparadas com as ocorridas na faixa dos 8 aos 12 anos. Em razão desse viés de seleção, que pode ter excluído, a nosso ver, uma maior proporção de indivíduos com má

absorção na faixa etária mais elevada, podemos inferir que a estimativa de má absorção nessa faixa etária e, conseqüentemente, na amostra como um todo, pode apresentar algum grau de subestimativa.

6.5 - Considerações sobre os Níveis de Hidrogênio Expirado em Jejum

Em nosso estudo, os níveis de hidrogênio em jejum encontrados variaram de 0 a 55, com média de $7,2 \pm 7,38$.

Resultados semelhantes foram descritos por outros autores. PITZALIS *et al.* (1993), investigando 70 crianças italianas, encontraram níveis de hidrogênio em jejum de 0 a 43. Na Grécia, LADAS *et al.* (1991) obtiveram valores de 1 a 41 ao avaliarem 150 crianças de 5 a 12 anos. Este último estudo também relatou que, em 2% dos casos, os níveis em jejum foram superiores a 20 ppm. Essa proporção foi um pouco menor do que a constatada em nosso estudo (7,5%). Nos dois trabalhos citados anteriormente, as crianças com níveis de hidrogênio acima de 20 ppm não foram excluídas da análise, diferentemente do que ocorreu nos estudos de TING *et al.* (1987), de TADESSE *et al.* (1992) e de VELIGATI *et al.* (1994).

Conforme já comentado, níveis elevados de hidrogênio em jejum podem significar supercrescimento bacteriano, jejum inadequado ou refeição muito rica em carboidratos antes do início do jejum. SOLOMONS & VITERI (1978) demonstraram que a excreção de hidrogênio aumenta durante o sono e que níveis altos no início da manhã podem representar uma persistência do padrão noturno de excreção. Tais níveis teriam uma tendência decrescente nas primeiras horas da manhã.

Em nosso estudo, não interferimos na dieta dos participantes na noite anterior ao exame, o que pode ter sido um dos fatores responsáveis pela proporção de testes com níveis elevados de hidrogênio em jejum. STROCCHI *et al.* (1993) demonstraram uma diferença

significativa nos níveis de hidrogênio em jejum comparando dois grupos de indivíduos cuja última refeição na noite anterior ao exame foi restrita em carboidratos em um dos grupos e normal no outro. A média dos níveis de hidrogênio em jejum foi de $5,2 \pm 0,9$ ppm nos indivíduos com dieta restrita e de $15 \pm 3,8$ ppm no outro grupo.

A excreção aumentada de hidrogênio na amostra coletada em jejum pode dificultar a interpretação do exame já que o resultado é baseado no incremento das concentrações de hidrogênio em relação ao nível basal (nível do jejum ou menor valor obtido durante o exame). FLATZ *et al.* (1984), ao discutirem a interpretação de exames com níveis altos de hidrogênio em jejum, recomendam que sejam obtidas, no mínimo, 3 amostras de ar expirado, sendo a primeira em jejum e as seguintes aos 120 e 150 a 160 minutos após a lactose. Caso seja possível a coleta de uma 4^a amostra, esta deve ser aos 30 minutos. Se a amostra dos 30 minutos apresentar um nível menor de hidrogênio que a amostra em jejum, deve ser considerada como nível basal para o cálculo do delta H₂.

Neste estudo, as coletas foram realizadas aos 60, 120 e 180 minutos após ingestão da lactose. Em algumas ocasiões, o valor da concentração de hidrogênio obtido aos 60 minutos foi menor do que o valor em jejum e considerado como nível basal. Isto ocorreu nos exames com valor em jejum acima de 20 ppm. Em nenhum destes casos as concentrações de hidrogênio das amostras subseqüentes excederam 20 ppm, de forma que não foi feito diagnóstico de má absorção de lactose nestes indivíduos. No entanto, questionamos se uma tendência à diminuição dos níveis altos do jejum não poderia obscurecer um possível aumento induzido pela má absorção de lactose.

Em virtude desta dúvida, excluímos estes casos e analisamos novamente os dados. Não houve diferença nos resultados em relação à associação de má absorção de lactose e cor ou idade dos alunos.

6.6 - Considerações Finais

Apesar de não fazer parte dos objetivos do estudo, comparamos o estado nutricional dos alunos com testes positivos e negativos e não encontramos associação desta variável com a presença de má absorção de lactose (tabela 10). Nossos achados estão de acordo com os dados da literatura (BROWN *et al.*, 1979; WITTENBERG & MOOSA, 1990; REIS *et al.*, 1999; FIGUEIREDO, 2000).

Uma limitação do estudo foi o fato de não testarmos a capacidade de produção de hidrogênio pela flora bacteriana dos indivíduos incluídos. Como o trabalho envolvia um número grande de participantes, julgamos que seria inviável testar a amostra em duas ocasiões diferentes. No entanto, conforme já comentado anteriormente, há autores que demonstram uma proporção de até 9,2% de crianças colonizadas por flora incapaz de produzir hidrogênio (DOUWES *et al.*, 1985).

Nosso estudo analisou a prevalência de má absorção de lactose e sua associação com a cor e a idade dos alunos. Na faixa etária incluída, a causa mais comum de má absorção de lactose é a hipolactasia primária do tipo adulto. Não podemos descartar, entretanto, que alguns casos diagnosticados nesta pesquisa também possam ser devidos à deficiência secundária de lactase. Contudo, a maioria das crianças e adolescentes estudados não apresentava desnutrição ou doenças crônicas e os casos de diarreia foram excluídos.

Consideramos alta a prevalência de 8,4% de má absorção de lactose encontrada com a utilização de 250 ml de leite, porém, esta proporção, tendo em vista que a maioria dos alunos incluídos eram saudáveis e não apresentavam desnutrição, aparentemente não se reveste de expressão clínica.

==== 7 - CONCLUSÕES ====

7 - CONCLUSÕES

Os dados do presente trabalho permitem que se estabeleçam as conclusões abaixo.

- A prevalência de má absorção de lactose em alunos de escolas públicas de Porto Alegre é alta (8,4%) se considerarmos as doses fisiológicas utilizadas para o diagnóstico.
- A má absorção de lactose foi mais freqüente nas crianças e adolescentes de cor não-branca (15,5%) do que nas crianças de cor branca (5,2%).
- Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de má absorção de lactose entre as faixas etárias de 8 a 12 e de 13 a 18 anos.

— 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS —

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMOWITZ A, GRANOT E, TAMIR I, DECKELBAUM RJ. Two hour lactose breath hydrogen test. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1986; 5: 130-133.

ALLIET P, KRETCHMER N, LEBENTHAL E. Lactase deficiency, lactose malabsorption and lactose intolerance. In: LEBENTHAL E. ed. **Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy**. New York: Raven Press, 1989. p. 459-472.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON NUTRITION. Should milk drinking by children be discouraged? **Pediatrics** 1974; 53: 576-582.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON NUTRITION. Practical significance of lactose intolerance in children. **Pediatrics** 1990; 86: 643-644.

AROLA H, KOIVULA T, JOKELA H, JAUHAINEN M, KEYRILÄINEN O, AHOLA T, et al. Comparison of indirect diagnostic methods for hypolactasia. **Scand J Gastroenterol** 1988; 23: 351-357.

AROLA H, TAMM A. Metabolism of lactose in the human body. **Scand J Gastroenterol** 1994; 29 suppl 202: 21-25.

AROLA H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. **Scand J Gastroenterol** 1994; 29 suppl 202: 26-35.

ARVANITAKIS C, CHEN G, FOLSCROFT J, KLOTZ AP. Lactase deficiency: a comparative study of diagnostic methods. **Am J Clin Nutr** 1977; 30: 1597-1602.

AURICCHIO S, TRONCONE R. Genetically determined disaccharidase deficiencies. In: WALKER WA, DURIE P, HAMILTON JR, WALKER-SMITH JÁ, WATKINS JB, eds. **Pediatric Gastrointestinal Disease**. Ontario: BC Decker Inc, 2000. p. 677-700.

AURISICCHIO LN, PITCHUMONI CS. Lactose intolerance. **Postgraduate Medicine** 1994; 95: 113-120.

BARILLAS-MURY C, SOLOMONS NW. Test-retest reproducibility of hydrogen breath test for lactose maldigestion in preschool children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1987; 6: 281-285.

BARR RG, WATKINS JB, PERMAN JÁ. Mucosal function and breath hydrogen excretion: comparative studies in the clinical evaluation of children with nonspecific abdominal complaints. **Pediatrics** 1981; 68: 526-533.

BAYLESS TM, ROSENSWEIG NS. A racial difference in incidence of lactase deficiency. **JAMA** 1966; 197: 968-972.

BAYLESS TM, ROTHFELD B, MASSA C, WISE L, PAIGE D, BEDINE M. Lactose and milk intolerance: clinical implications. **N Engl J Med** 1975; 292: 1156-1159.

BEDINE MS, BAYLESS TM. Intolerance of small amounts of lactose by individuals with low lactase levels. **Gastroenterology** 1973; 65: 735-743.

BEIGUELMAN B, SEVÁ-PEREIRA A, SPARVOLI AC. Possible discrimination between genotypes of lactase persistence phenotype. **Rev Bras Genet** 1992; 15: 191-197.

BIRGE SJ, KEUTMANNHT, CUATRECASAS P, WHEDON FD. Osteoporosis, intestinal lactase deficiency and low dietary calcium intake. **N Engl J Med** 1967; 276: 445-448.

BOWIE MD. Effect of lactose induced diarrhoea on absorption of nitrogen and fat. **Arch Dis Child** 1975; 50: 363-366.

BRIET F, POCHART P, MARTEAU P. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? **Gut** 1997; 41: 632-635.

BROWN KH, PARRY L, KHATUN M, AHMED G. Lactose malabsorption in Bangladeshi village children: relation with age, history of recent diarrhea, nutritional status and breast feeding. **Am J Clin Nutr** 1979; 32: 1962-1969.

BRUMMER RJM, KARIBE M, STOCKBRÜGGER RW. Lactose malabsorption. **Scand J Gastroenterol** 1993; 28 suppl 200: 65-69.

BULLER HA, RINGS EHHM, MONTGOMERY RK, GRAND RJ. Clinical aspects of lactose intolerance in children and adults. **Scand J Gastroenterol** 1991; 26 suppl 188: 73-80.

BUSTAMANTE C, MAYANS JAR, SOCORRO OM, SOLANO F, GARNICA R, GARCIA CIO, et al.. Absorción intestinal deficiente de lactosa en una población de niños mexicanos sanos por medio de la prueba de iones hidrógeno en aire espirado. **Acta Gastroent Latinoamericana** 1996; 26: 247-249.

CABALLERO B, SOLOMONS NW, TORÚN B. Fecal reducing substances and breath hydrogen excretion as indicators of carbohydrate malabsorption. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1983; 2: 487-490.

CERIANI R, ZUCATTO E, FONTANA M, ZUIN G, FERRARI L, PRINCIPI N, et al. Lactose malabsorption and recurrent abdominal pain in Italian children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1988; 7: 852-857.

CHANG MH, HSU HY, CHEN C, LEE CH, HSU JY. Lactose malabsorption and small intestinal lactase in normal Chinese children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1987; 6: 369-372.

CHRISTL SU, MURGATROYD PR, GIBSON GR, CUMMINGS JH. Production, metabolism and excretion of hydrogen in the large intestine. **Gastroenterology** 1992; 102: 1269-1277.

COCHET B, JUNG A, GRIESSEN M, BARTHOLDI P, DONATH A. Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase deficient subjects. **Gastroenterology** 1983; 84: 935-940.

COOK GC. Lactase activity in newborn and infant Braganda. **Brit Med J** 1967; 1: 527-530.

DAVIDSON GP, BUTLER RN. Breath analysis. In: WALKER WA, DURIE P, HAMILTON JR, WALKER-SMITH JÁ, WATKINS JB, eds. **Pediatric Gastrointestinal Disease**. Ontario: BC Decker Inc, 2000. p.1529-1537.

DOUWES AC, FERNANDES J, DEGENHART HJ. Improved accuracy of lactose tolerance test in children, using expired H₂ measurement. **Arch Dis Child** 1978; 53: 939-942.

DOUWES AC, SCHAAP C, MOORSEL JM. Hydrogen breath test in schoolchildren. **Arch Dis Child** 1985; 60: 333-337.

DUARTE E, OLIVEIRA JED. Intolerância à lactose em adultos. **Rev Bras Pesq Med Biol** 1978; 11(2-3): 105-109.

FIGUEIREDO RCP. **Absorção e tolerância à lactose na população de escolares do município de Rio Acima-MG**. 2000. 200 f. (Tese de Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte.

FLATZ G, KUHNAU W, NAFTALI D. Breath hydrogen test for lactose absorption capacity: importance of timing of hydrogen excretion and of high fasting hydrogen concentration. **Am J Clin Nutr** 1984; 39:752-755.

FRANCO LV. Deficiencia secundaria de lactasa en niños y sus implicaciones epidemiológicas. **Rev Invest Clin** 1996; 48: 33-43.

GALVÃO LC, TRONCON LEA, FERNANDES MIM, CARRER JC, HYPPOLITO L. Absorção de lactose e tolerância a diferentes tipos de iogurtes em adultos com hipolactasia. **Arq Gastroenterol** 1995; 33: 10-16.

GARDINER AJ, TARLOW MJ, SYMONDS J, HUTCHISON JGP, SUTHERLAND IT. Failure of the hydrogen breath test to detect primary sugar malabsorption. **Arch Dis Child** 1981; 56: 368-372.

GILAT T, RUSSO S, GILMAN-MALACHI E, ALDOR TAM. Lactase in man: a nonadaptable enzyme. **Gastroenterology** 1972; 62: 1125-1127.

GRACEY M, VALERIE B. Sugar induced diarrhoea in children. **Arch Dis Child** 1973; 48: 331-336.

GUPTA SK, CHONG SKF, FITZGERALD JF. Disaccharidase activities in children: normal values and comparison based on symptoms and histologic changes. **J Ped Gastroenterol Nutr** 1999; 28: 246-251.

HEITLINGER LA, LEBENTHAL E. Distúrbios da digestão e da absorção dos carboidratos. **Clin Ped** 1988; 2: 249-266.

HERTZLER SR, SAVAIANO DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. **Am J Clin Nutr** 1996; 64: 232-236.

HIELE M, GHOOS Y, RUTGEERTS P, VANTRAPPEN G, CARCHON H, EGGERMONT E. $^{13}\text{CO}_2$ breath test using naturally ^{13}C -enriched lactose for detection of lactase deficiency in patients with gastrointestinal symptoms. **J Lab Clin Med** 1988; 112: 193-200.

HYAMS JS, STAFFORD RJ, GRAND RJ, WATKINS JB. Correlation of lactose breath hydrogen test, intestinal morphology and lactase activity in young children. **J Pediatr** 1980; 97: 609-612.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico do Brasil**, 1991.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional por amostra de domicílios 1999**. Rio de Janeiro: IBGE 2000.

JOHNSON AO, SEMENYA JG, BUCHOWSKI MS, ENWONWU CO, SCRIMSHAW NS. Correlation of lactose maldigestion, lactose intolerance and milk intolerance. **Am J Clin Nutr** 1993a; 57: 399-401.

JOHNSON AO, SEMENYA JG, BUCHOWSKI MS, ENWONWU CO, SCRIMSHAW NS. Adaptation of lactose maldigesters to continued milk intakes. **Am J Clin Nutr** 1993b; 58: 879-881.

KERRY KR, ANDERSON C. A ward test for sugar in feces (letter). **Lancet** 1964; 1: 981-982.

KERZNER B. Breath testing. In: WYLLIE R, HYAMS JS, eds. **Pediatric Gastrointestinal Disease**. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993. p.1027-38.

KEUSCH GT, TRONCALE FJ, MILLER LH, PROMADHAT V, ANDERSON PR. Acquired lactose malabsorption in Thai children. **Pediatrics** 1969; 43: 540-545.

KRETCHMER N, HURWITZ R, RANSOME-KUTI O, DUNGY C. Intestinal absorption of lactose in Nigerian ethnic groups. **Lancet** 1971; 2: 392-395.

LADAS SD, KATSIYIANNAKI-LATOUEFI E, RAPTIS SA. Lactose maldigestion and milk intolerance in healthy Greek schoolchildren. **Am J Clin Nutr** 1991; 53: 676-680.

LEIS R, TOJO R, PAVÓN P, DOUWES A. Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1997; 25: 296-300.

LEVITT MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. **N Engl J Med** 1969; 281: 122-127.

LISKER R. Herencia de mala digestión de lactosa. **Rev Invest Clin** 1996; 48: 23-24.

LÓPEZ P, ROSADO J, PALMA M, GONZÁLES C, VALENCIA ME. Mala digestión de lactosa. **Rev Invest Clin** 1996; 48: 15-22.

LUZ SS, CAMPOS PL, RIBEIRO SML, TIRAPEGUI J. Aspectos atuais da digestão e absorção de carboidratos. **Arq Gastroenterol** 1997; 34: 175-185.

MAFFEI HLL. Má absorção e intolerância aos dissacarídeos. In: BARBIERI D, KODA YKL, eds. **Doenças Gastrenterológicas em Pediatria**. São Paulo: Atheneu, 1996. p.157-166.

MAGGI R, SAYAGUES B, FERNANDEZ A, ROMERO B, BARUSSO P, HERNANDEZ C, et al. Lactose malabsorption and intolerance in Uruguayan population by breath hydrogen test. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1987; 6: 373-376.

MAIURI L, RAIÁ V, POTTER J, SWALLOW D, HO MW, FIOCCA R, et al. Mosaic pattern of lactase expression by villous enterocytes in human adult-type hypolactasia. **Gastroenterology** 1991; 100: 359-369.

MAIURI L, ROSSI M, RAIÁ V, GARIPOLI V, HUGHES LA, SWALLOW D, et al. Mosaic regulation of lactase in human adult-type hypolactasia. **Gastroenterology** 1994; 107: 54-60.

METZ G, PETERS TJ, JENKINS DJA, NEWMAN A, BLENDIS LM. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. **Lancet** 1975; 1: 1155-1157.

NEWCOMER AD, MCGILL D. Lactose tolerance tests in adults with normal lactase activity. **Gastroenterology** 1966a; 50: 340-346.

NEWCOMER AD, MCGILL D. Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase deficient subjects. **Gastroenterology** 1966b; 51: 481-488.

NEWCOMER AD, MCGILL DB, THOMAS P, HOFMANN AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. **N Engl J Med** 1975; 293: 1232-1236.

NOSE O, IIDA Y, KAI H, HARADA T, OGAWA M, YABIUCHI H. Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption in infants and children. **Arch Dis Child** 1979; 54: 436-440.

OSTRANDER CR, COHEN RS, HOPPER AO, SHAHIN SM, KERNER JÁ, JOHNSON JD. Breath hydrogen analysis: a review of the methodologies and clinical applications. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1983; 2: 525-533.

PERMAN JA, MODLER S, BARR RJ, ROSENTHAL P. Fasting breath hydrogen concentration: normal values and clinical application. **Gastroenterology** 1984; 87: 1358-1363.

PERMAN JA, MONTES RG. Breath analysis. In: WALKER A, DURIE P, HAMILTON RJ, WALKER-SMITH JÁ, WATKINS JB. eds. **Pediatric Gastrointestinal Disease**. St Louis: Mosby Year Book, 1996. p.1635-1645.

PITZALIS G, FANCELLO MG, DEGANELLO F, GALASTRI E, BONAMICO M, IMPERATO C. Prevalence of lactose malabsorption in Roman school children. **Minerva Pediatr** 1993; 45: 389-395.

REIS JC, MORAIS MB, FAGUNDES-NETO U. Teste do hidrogênio no ar expirado na avaliação de absorção de lactose e sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado de escolares. **Arq Gastroenterol** 1999; 36: 169-176.

ROSADO JL, SOLOMONS NW. Sensitivity and specificity of the hydrogen breath analysis test for detecting malabsorption of physiological doses of lactose. **Clin Chem** 1983; 29: 545-548.

ROSADO J, GONZALES C, VALENCIA ME, LOPEZ P, PALMA M, LÓPEZ B, *et al.* Lactose maldigestion and milk intolerance: a study in rural and urban Mexico using physiological doses of milk. **J Nutr** 1994; 124: 1052-1059.

SAHI T. The inheritance of selective adult-type lactose malabsorption. **Scand J Gastroenterol** 1974; 9(30): 1-73.

SAHI T, LAUNIALA K. More evidence for the recessive inheritance of selective adult type lactose malabsorption. **Gastroenterology** 1977; 73: 231-232.

SAHI T, LAUNIALA K. Hypolactasia and lactase persistence. Historical review and the terminology. **Scand J Gastroenterol** 1994a; 29 suppl 202: 1-6.

SAHI T, LAUNIALA K. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. **Scand J Gastroenterol** 1994b; 29 suppl 202: 7-20.

SALZANO FM, FREIRE-MAIA N. **Populações brasileiras**. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1967.

SASAKI Y, IIO M, KAMEDA H, UEDA H, AOYAGI T, BAYLESS TM, et al. Measurement of ¹⁴C-lactose absorption in the diagnosis of lactase deficiency. **J Lab Clin Med** 1970; 76: 824-835.

SAVILAHTI E, LAUNIALA K, KIUTUNEN P. Congenital lactase deficiency. **Arch Dis Child** 1983; 58: 246-256.

SEVÁ-PEREIRA A, MAGALHÃES AF, PEREIRA-FILHO RA. Teste de sobrecarga com lactose no diagnóstico de malabsorção primária de lactose do adulto. **Rev Bras Pat Clin** 1982; 18: 1-6.

SEVÁ-PEREIRA A, MAGALHÃES AFN, PEREIRA RA, BEIGUELMAN B. Primary adult lactose malabsorption, a common genetic trait among southeastern Brazilians. **Rev Bras Genet** 1983; 4: 747-759.

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.

SIMOONS FJ, JOHNSON JD, KRETCHMER N. Perspective on milk drinking and malabsorption of lactose. **Pediatrics** 1977; 59: 98-108.

SIMOONS FJ. Age of onset of lactose malabsorption (letter). **Pediatrics** 1980; 66: 646-648.

SOEPARTO P, STOBO EA, WALKER-SMITH JA. Role of chemical examination of the stool in diagnosis of sugar malabsorption in children. **Arch Dis Child** 1972; 47: 56-61.

SOLOMONS NW, VITERI F. Development of an interval sampling hydrogen breath test for carbohydrate malabsorption in children: evidence for a circadian pattern of breath H₂ concentration. **Pediatr Res** 1978; 12: 816-823.

SOLOMONS NW, GARCÍA-IBÁÑEZ R, VITERI FE. Reduced rate of breath hydrogen excretion with lactose tolerance tests in young children using whole milk. **Am J Clin Nutr** 1979; 32: 783-786.

SOLOMONS NW, GARCÍA-IBÁÑEZ R, VITERI FE. Hydrogen breath test of lactose absorption in adults: the application of physiological doses and whole cow's milk sources. **Am J Clin Nutr** 1980; 33: 545-554.

SOLOMONS NW. Evaluation of carbohydrate absorption: the hydrogen breath test in clinical practice. **Clin Nutr** 1984 ; 3 ; 71-78.

SOLOMONS NW, BARILLAS C. The cut-off criterion for a positive hydrogen breath test in children: a reappraisal. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1986; 5: 920-925.

SPARVOLI AC. **Malabsorção de lactose do adulto. Prevalência na população sulina. Aspectos genéticos e evolutivos do polimorfismo da atividade da lactase.** 1990. 134f. (Tese de Doutorado) –Campinas: Universidade Estadual de Campinas.

STELLAARD F, GEYPENS B. European interlaboratory comparison of breath $^{13}\text{CO}_2$ analysis. **Gut** 1998; 43 suppl 3: 2-6.

STROCCHI A, CORAZZA G, ELLIS CJ, GASBARRINI G, LEVITT M. Detection of malabsorption of low doses of carbohydrate: accuracy of various breath H_2 criteria. **Gastroenterology** 1993; 105: 1404-1410.

SUAREZ FL, SAVAIANO DA, LEVITT MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolysed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. **N Engl J Med** 1995; 333: 1-4.

TADESSE K, LEUNG DTY, YUEN RCF. The status of lactose absorption in Hong Kong Chinese children. **Acta Paediatr** 1992; 81: 598-600.

TING C, HWANG B, WU T. Development changes of lactose malabsorption in normal Chinese children: a study using breath hydrogen test with a physiological dose of lactose. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1988; 7: 848-851.

TRONCON LEA, COLLARES EF, OLIVEIRA RB, PADOVAN W, MENEGHELLI UG. Mal-absorção de lactose em pacientes adultos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. **Arq Gastroenterol** 1981; 18: 106-112.

VELIGATI N, TREEM W, SULLIVAN B, BURKE G, HYAMS JS. 10 ppm versus 20 ppm: a reappraisal of diagnostic criteria for breath hydrogen testing in children. **Am J Gastroenterol** 1994; 89: 758-761.

VESA TH, KORPELA RA, SAHI T. Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters. **Am J Clin Nutr** 1996; 64: 197-201.

VICTORA CG, BARROS FC, VAUGHAN JP. Crescimento e Desnutrição. In: **Epidemiologia da desigualdade**. São Paulo: Hucitec, 1989. Cap 8. p.94-116.

VILLAKO K, MAROOS H. Clinical picture of hypolactasia and lactose intolerance. **Scand J Gastroenterol** 1994; 29 suppl 202: 36-54.

VONK RJ, STELLAARD F, HOEKSTRA H, KOETSE HA. ¹³C carbohydrate breath tests. **Gut** 1998; 43 suppl 3 : 20-22.

WALKER-SMITH JA. Lactose intolerance. In: GRACEY M, WALKER-SMITH JA. eds. **Diarrheal disease**. Philadelphia: Vevey/ Lippincott-Raven, 1997. p.171-189.

WALKER-SMITH J, MURCH S. Mechanisms of malabsorption and secretion. In: **Diseases of the Small Intestine in Childhood**. Oxford: Isis Medical Media Ltd, 1999. p.63-86.

WELSH JD, POLEY JR, BHATIA M, STEVENSON DE. Intestinal disaccharidase activities in relation to age, race and mucosal damage. **Gastroenterology** 1978; 75: 847-855.

WITTENBERG DF, MOOSA A. Lactose maldigestion: increased age-related prevalence in institutionalized children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1990; 11: 489-495.

==== **ANEXOS** ====

ANEXO 1

Termo de Consentimento Informado

A escola de seu filho foi selecionada para participar de um estudo sobre a digestão do leite. Muitas crianças, apesar de beberem leite, não conseguem digerir totalmente o açúcar que existe nele, chamado lactose. Para saber se isto está acontecendo, podemos utilizar um exame simples, no qual a criança bebe leite e depois de algumas horas vai assoprar em um saquinho plástico. Este ar que a criança soprou será levado até o Hospital de Clínicas, onde será examinado, e então poderemos saber se o açúcar do leite foi ou não bem absorvido. Este estudo não oferece riscos para o seu filho e se vocês desejarem mais informações sobre o assunto, poderão comparecer junto com seu filho na escola, no dia do exame, que será: _____.

Para participar do estudo, seu filho deve comparecer à escola em jejum de 8 horas, ou seja, pode jantar na noite anterior, mas não deve tomar café, nem comer nada de manhã. Assim que ele chegar na escola, vai receber um copo de leite.

Se você concorda com que seu filho participe do exame, responda as seguintes perguntas e assine o termo de consentimento.

1. Seu filho está com diarreia ou apresentou diarreia nos últimos 7 dias?

sim não

2. Seu filho usou algum remédio nos últimos 15 dias?

sim não

Se a resposta for sim, qual o remédio? _____

3. Seu filho tem alguma doença?

sim não

Se a resposta for sim, qual a doença? _____

Fui informado a respeito do estudo que será realizado na escola de meu filho. Sei que, para isso, ele deverá comparecer em jejum e, na escola, receberá um copo de leite e depois fará um exame no qual ele terá que assoprar em um recipiente plástico. Sei também que este exame não oferece nenhum risco à saúde de meu filho e não terá nenhum custo. Além disso, é permitido aos alunos desistirem do exame a qualquer momento. Será garantido anonimato na divulgação dos resultados.

Nome do Aluno: _____ Série: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

Data: ___/___/___

ANEXO 2

Ficha de registro dos dados**Ficha nº:** _____**Data:** ___/___/___**Nome:** _____**Turma:** _____**Idade:** _____**Cor:** () branca

() outras: _____

Peso: _____**Altura:** _____**Níveis de H₂**

Jejum: _____

1 hora: _____

2 horas: _____

3 horas: _____

Conclusão do exame: () absorvedor

() não-absorvedor

ANEXO 3**Níveis de hidrogênio expirado nos 19 alunos com testes positivos**

Caso nº	Jejum	1 hora	2 horas	3 horas	delta-H₂
1	4	2	2	26	24
2	5	4	12	25	21
3	2	13	11	24	22
4	5	3	8	28	25
5	3	2	7	24	22
6	2	7	23	7	21
7	2	3	8	27	25
8	1	6	15	22	21
9	5	5	7	31	26
10	4	26	29	21	25
11	2	10	27	35	33
12	2	8	11	24	22
13	3	2	4	25	23
14	9	11	25	41	32
15	2	4	7	31	29
16	2	7	11	32	30
17	3	7	13	27	24
18	5	24	49	19	44
19	3	1	11	30	29

ANEXO 4

Dados de identificação e resultados dos exames

N	Sexo	Idade (anos)	Cor	A/I (escore z)	P/I (escore z)	Teste	H ₂ Jejum (ppm)
1	F	10,00	B	0,05	- 1,04	N	26
2	M	11,58	B	0,94	1,52	N	13
3	M	11,33	N	1,3	1,21	N	8
4	F	10,83	B	1,62	2,58	N	10
5	M	12,58	N	2,22	0,75	N	1
6	F	11,83	B	- 0,25	0,03	N	14
7	M	10,83	B	1,61	0,7	N	29
8	M	11,58	N	0,19	- 0,11	N	8
9	M	11,00	B	- 1,12	- 0,95	N	8
10	F	10,08	B	1,71	- 0,1	N	1
11	M	10,75	B	- 0,12	- 1,09	N	3
12	F	11,92	B	- 0,73	- 1,19	N	6
13	M	13,33	N	- 0,21	- 0,71	N	2
14	M	13,83	B	1,91	1,11	N	4
15	M	14,33	B	0,75	- 1,63	N	1
	M	16,25	B	- 2,04	- 1,52	N	3
17	M	13,00	B	- 1,14	- 1,23	N	7
18	M	13,67	B	- 0,72	- 1,41	N	2
19	M	13,42	N	0,11	0,4	N	3
20	F	15,75	N			P	4
21	F	11,17	B	0,44	0,1	N	8
22	M	12,08	N	1,64	1,51	N	4
23	F	11,58	B	0,54	0,38	N	4
24	F	12,25	N	1,66	1,04	N	13
25	F	10,92	B	1,46	0,47	N	10
26	F	11,00	B	1,04	0,11	N	7
27	M	11,50	N	- 0,24	- 0,45	P	5
28	M	11,25	B	- 0,07	0,64	P	2

N	Sexo	Idade (anos)	Cor	A/I (escore z)	P/I (escore z)	Teste	H ₂ Jejum (ppm)
29	F	10,92	B	0,73	0,47	N	6
30	M	11,58	N	- 0,98	0,27	N	15
31	F	12,67	B	- 1,47	0,1	N	3
32	F	11,83	B	1,67	3,5	N	2
33	F	12,83	B	0,56	1,73	N	9
34	F	13,67	N	0,39	1,16	N	10
35	F	13,92	N	- 0,09	0,29	N	4
36	M	11,83	B	0,76	0,14	N	7
37	F	12,75	N	1,16	1,28	N	9
38	F	13,75	N	- 0,22	- 0,58	P	5
39	F	12,92	B	0,11	0,91	N	4
40	M	13,50	N	0,26	3,64	N	11
41	M	13,50	N	- 0,11	- 0,72	N	7
42	F	12,33	B	- 1,14	- 0,94	N	3
43	F	12,09	B	1,44	1,72	N	6
44	F	12,17	B	0,79	- 0,09	N	7
45	F	13,25	B	0,86	- 0,16	N	6
46	F	13,17	B	- 1,53	- 0,15	N	9
47	F	13,75	N	0,97	0,81	N	14
48	M	12,50	B	- 0,14	0,39	N	26
49	M	14,25	N	0,43	0,51	N	7
50	M	15,50	B	- 0,29	0,08	N	3
51	M	14,75	B	- 1,72	- 1,54	N	19
52	M	14,67	B	2,5	1,82	N	5
53	M	14,58	B	0,06	- 0,53	N	14
54	F	14,50	B	- 0,67	0,45	N	5
55	F	15,33	B	- 0,26	2,3	N	8
56	F	15,58	N	0,91	0,5	N	6
57	F	14,58	B	- 0,97	- 0,19	N	5
58	F	9,50	B	1,29	0,19	N	13
59	M	9,83	B	- 1,34	- 0,63	N	4
60	M	8,83	B	0,27	1,13	N	2
61	F	9,00	B	1,36	2,87	N	2
62	F	9,00	N	- 0,96	- 1,24	N	23
63	F	9,50	N	1,6	0,19	N	2
64	F	9,00	N	- 0,19	- 0,33	P	3
65	M	11,83	N	0,9	2,18	N	7
66	F	9,83	B	0,64	1,03	N	11
67	F	9,42	B	- 1,61	- 1,28	N	1
68	F	10,83	B	0,6	0,12	N	5
69	M	9,50	B	0,28	1,12	N	3

N	Sexo	Idade (anos)	Cor	A/I (escore z)	P/I (escore z)	Teste	H ₂ Jejum (ppm)
70	M	9,42	B	0,25	- 0,6	N	2
71	F	9,50	B	0,52	0,49	N	2
72	F	9,17	B	0,05	1,24	P	2
73	M	9,00	B	1,04	1,16	N	8
74	F	9,58	B	- 0,87	0,04	N	6
75	M	11,00	B	- 1,37	- 0,95	N	2
76	M	9,17	N	1,71	2,33	N	15
77	M	9,17	B	0,13	0,3	N	3
78	M	9,17	B	- 0,4	0,47	N	5
79	M	9,42	N	0,28	0,29	N	11
80	F	9,83	B	1,25	0,31	N	5
81	F	10,50	N	1,37	3,35	N	3
82	M	10,83	B	- 0,98	- 1,01	N	2
83	M	11,67	B	1,07	1,51	N	4
84	M	9,08	N	- 0,74	0,65	N	1
85	M	9,83	N	2,69	0,42	N	2
86	M	12,00	B	- 0,88	- 1,2	N	3
87	M	10,33	B	- 0,11	0,97	N	8
88	M	9,67	B	0,95	2,94	N	3
89	F	10,00	B	- 0,48	- 1,23	N	7
90	F	9,58	N	3,27	2,5	N	3
91	F	11,25	N	-1	- 0,8	P	3
92	M	9,67	N	- 0,27	- 0,34	N	4
93	F	10,42	B	0,64	- 0,51	N	3
94	F	10,00	B	1,42	1,02	N	3
95	F	10,25	B	2,13	2,55	N	12
96	F	9,83	B	- 0,74	- 0,86	P	1
97	M	10,00	N	0,74	0,62	N	3
98	M	9,75	B	- 0,1	- 1,14	N	2
99	F	9,58	B	0,67	0,19	N	3
100	M	10,08	B	1,05	0,89	N	3
101	M	11,67	N	- 0,84	0,15	N	1
102	M	11,25	N	0,68	0,18	N	2
103	F	11,92	B	- 0,22	- 1,18	N	4
104	M	9,92	B	1,28	1,58	N	6
105	F	9,67	B	0,66	0,32	N	1
106	F	10,25	B	1,1	0,99	P	5
107	F	10,00	N	0,1	- 1,04	P	4
108	F	10,17	N	1,11	0,16	N	22
109	M	10,42	B	- 0,46	- 0,56	N	6
110	F	10,33	B	0,5	0,16	N	11

N	Sexo	Idade (anos)	Cor	A/I (escore z)	P/I (escore z)	Teste	H ₂ Jejum (ppm)
111	M	10,50	B	3,28	1,13	N	26
112	F	10,50	N	0,78	0,14	N	5
113	F	10,50	N	- 0,54	- 1,08	N	2
114	F	10,50	B	- 1,12	- 1,64	N	7
115	F	10,50	B	1,36	0,74	N	4
116	M	10,50	B	- 0,46	- 0,99	N	3
117	F	10,08	N	- 0,05	1,37	N	7
118	F	10,50	N	0,19	0,26	P	2
119	F	10,08	B	0,39	0,65	N	2
120	F	10,33	B	0,07	0,03	P	2
121	M	11,58	B	1,53	2,2	N	6
122	M	10,58	N	- 1,12	- 0,78	P	3
123	F	10,50	N	0,78	0,02	N	35
124	F	10,58	N	1,07	0,73	N	2
125	F	10,58	N	0,62	- 1,46	N	8
126	F	12,08	B	0,79	0,41	N	3
127	M	11,50	B	0,21	0,39	P	9
128	F	10,42	B	- 1,26	- 0,89	N	1
129	F	10,58	B	0,62	0,73	N	11
130	M	10,67	B	0,98	1,26	N	14
131	F	10,50	B	0,78	0,98	N	3
132	F	11,42	B	0,13	0,19	N	6
133	M	11,00	N	- 0,79	- 0,41	N	5
134	M	12,50	B	1,45	2,27	N	12
135	M	11,92	B	0,46	1,61	N	4
136	F	11,33	B	- 0,15	- 0,02	N	2
137	F	11,33	B	- 0,72	- 0,18	N	3
138	F	10,92	B	0,15	- 0,56	N	26
139	F	11,25	B	0	- 0,49	N	2
140	F	11,75	B	0,09	0,37	N	1
136	F	11,33	B	- 0,15	- 0,02	N	2
137	F	11,33	B	- 0,72	- 0,18	N	3
138	F	10,92	B	0,15	- 0,56	N	26
139	F	11,25	B	0	- 0,49	N	2
140	F	11,75	B	0,09	0,37	N	1
141	F	11,42	B	- 0,59	- 0,66	N	3
142	M	11,75	B	- 0,56	- 1,18	N	1
143	F	11,42	N	- 0,45	- 0,66	N	4
144	F	12,58	N	0,15	1,75	P	2
145	F	11,00	B	0,03	1,96	N	3
146	M	11,25	N	0,38	1,78	N	1

N	Sexo	Idade (anos)	Cor	A/I (escore z)	P/I (escore z)	Teste	H ₂ Jejum (ppm)
147	M	13,33	N	- 1,29	0,52	N	10
148	M	11,25	B	- 0,22	0,07	N	16
149	M	11,00	B	0,56	0,88	N	5
150	F	12,50	N	- 0,27	1,2	N	55
151	F	11,75	B	0,66	2,19	N	12
152	M	13,50	N	1,82	1,23	N	10
153	M	12,50	N	- 1,07	- 0,77	N	6
154	M	12,00	N	- 0,35	1,72	N	5
155	F	12,17	B	- 1,56	- 0,8	N	1
156	F	12,25	B	- 1,86	0,21	P	2
157	F	13,58	N	- 0,06	0,82	N	1
158	F	13,58	B	0,08	- 0,57	N	11
159	F	13,92	B	- 0,39	0,55	N	1
160	M	14,17	B	- 1,9	- 2	N	9
161	M	14,00	B	- 0,6	- 1,36	N	7
162	F	13,92	N	0,21	2,17	N	16
163	M	15,33	B	0,22	- 0,11	N	5
164	F	14,50	N	1,27	0,87	N	8
165	F	12,67	B	- 0,59	- 1,11	N	9
166	F	13,50	B	- 0,2	0,31	N	9
167	M	12,83	B	0,09	1,94	N	7
168	F	13,42	B	- 0,8	0,49	N	5
169	M	13,42	B	1,23	1,59	N	15
170	M	13,17	N	0,9	0,53	N	5
171	F	13,25	B	- 0,94	- 0,16	N	3
172	F	13,42	N	0,25	2,54	P	3
173	F	13,50	B	- 0,81	- 0,96	N	7
174	F	13,17	B	- 0,93	0,84	N	12
175	M	14,33	B	0,31	- 0,63	N	14
176	M	13,25	B	0,69	0,41	N	5
177	M	14,25	B	- 0,62	0,09	N	2
178	F	14,17	N	- 0,36	0,3	N	9
179	M	14,33	B	- 1,33	- 1,39	N	11
180	M	14,67	B	0,16	0,4	N	1
181	F	13,00	N	1,18	1,71	N	3
182	F	13,67	B	0,12	1,1	N	4
183	F	14,58	N	- 0,07	- 0,19	N	2
184	M	13,17	B	- 0,31	- 0,52	N	1
185	F	14,67	B	- 1,42	- 0,82	N	2
186	F	13,17	B	- 0,93	0,41	N	2
187	F	14,83	N	- 1,13	- 0,33	N	4

N	Sexo	Idade (anos)	Cor	A/I (escore z)	P/I (escore z)	Teste	H ₂ Jejum (ppm)
188	F	14,42	N	- 1,41	0,13	N	26
189	M	13,83	B	1,55	2,09	N	11
190	M	16,75	N	- 1,38	- 0,87	N	25
191	M	16,92	B	- 0,41	- 0,19	N	14
192	F	14,25	N	- 0,5	- 0,05	N	6
193	F	13,83	B	0,82	0,38	N	6
194	F	13,67	B	0,24	0,56	N	0
195	F	14,33	N	- 1,56	- 0,55	N	3
196	F	13,75	N	- 0,68	0,3	N	5
197	M	14,17	B	- 0,15	0,11	N	21
198	F	14,83	B	- 0,83	- 0,58	P	5
199	F	14,25	B	0,39	0,79	N	28
200	F	11,42	B	- 0,44	1,41	N	2
201	M	14,17	B	- 1,78	- 1,75	N	24
202	M	13,92	B	0,93	0,31	N	7
203	M	15,00	B	0,12	0,51	N	1
204	F	14,08	B	- 0,96	- 0,66	N	32
205	F	13,17	B	- 0,48	- 0,81	N	20
206	F	10,92	B	0,11	0,15	N	7
207	F	15,42	N	- 0,71	- 0,35	N	4
208	F	14,33	B	- 0,22	0,05	N	5
209	F	13,58	B	1,25	- 0,05	N	27
210	F	15,42	B	- 0,12	- 0,1	N	2
211	F	16,92	B	- 1,27	- 0,51	N	1
212	F	14,42	B	- 0,51	- 0,43	N	10
213	F	16,42	N	1,14	1,22	N	2
214	F	15,58	B	- 1,9	0,66	N	0
215	F	18,92	B	9,99	9,99	N	24
216	F	11,00	B	0,32	0,21	N	4
217	F	11,25	B	- 0,72	- 0,33	N	7
218	F	10,92	B	0,01	- 0,19	N	9
219	F	10,42	B	1,52	0,27	N	4
220	F	11,17	B	1,16	3,37	N	3
221	M	11,00	N	- 0,48	- 0,05	N	2
222	M	11,08	B	0,4	0,76	N	8
223	F	10,92	B	0,29	- 0,37	N	1
224	F	11,17	B	0,88	1,33	N	4
225	F	10,92	N	0,88	0,47	P	3

N = número de pacientes

Cor: B = branca

N = não-branca

Teste: N = negativo

P = positivo