

Intolerância à Lactose e Alergia à Proteína do Leite de Vaca. E o desafio de como diferenciá-las.

Lactose Intolerance and Allergy to Cow's Milk Protein. And the challenge of how to differentiate them.

Welington Corozolla¹, Aline Gritti Rodrigues²

1 - Alunos de graduação do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA

2 - Professora Orientadora do Centro Universitário Amparense – UNIFIA

Resumo

A desvalorização do aleitamento materno trouxe á tona um aumento significativo em patologias que possuem como base á Proteína do Leite de Vaca, mesmo sabendo que o leite é em sua pura composição um alimento completo para os recém-nascidos, ambas as Patologias, alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e a intolerância à lactose (IL) trazem sinais e sintomas que confundem os Profissionais da saúde no momento de concluir um diagnóstico. No entanto sabemos que a IL abrange apenas o sistema imune, acarretando reações contra o antígeno, já a APLV é a ausência ou deficiência da enzima Lactase que absorve a Lactose. Artigos de grande importância foram utilizados para produzir está revisão bibliográfica, de fontes de alto peso na sociedade acadêmica, como Pubmed e Scielo. A revisão tem como base central esclarecer sobre a IL e APLV, e de que forma elas estão ligadas ao Leite de Vaca. Lembrando que as duas patologias são semelhantes no tratamento, tendo sua maior característica o agente causador, o leite. Então, na APLV não se pode, de quaisquer que seja o caso, ter ingestão da proteína do leite de vaca. Na IL, também deve ocorrer à retirada, diminuição ou ingestão de pequenas porções em diferentes períodos do dia de produtos que contenham a Lactose. Grandes confusões acometem pediatras, nutricionistas e familiares devido aos sinais e sintomas relatados, pois a maior incidência é a de reações gastrointestinais; contudo, esses indícios são mais específicos em quadros de intolerância.

Palavra chave: Lactose, Alergia, Leite, Aleitamento, Lactase.

Introdução

Alergia e intolerância são representadas por reações adversas à ingestão de qualquer alimento ou aditivo alimentar. Estas reações adversas podem ser classificadas em tóxicas e não tóxicas. As reações tóxicas são aquelas que independem da sensibilidade individual e ocorrem a partir da ingestão de determinadas substâncias, como: toxina bacteriana (proveniente de alimento contaminado), alimentos com propriedades farmacológicas (como a cafeína do café e tiramina dos queijos maturados), e por fim doenças metabólicas (BRASIL, 2008). As reações não tóxicas são aquelas que dependem de uma susceptibilidade individual e podem ser classificadas em: imunomediadas (alergia alimentar) e não-imunomediadas (intolerância alimentar) (SILVA e ZAMBERLAM, 2006). A falta de correta distinção entre os termos intolerância e alergia é comum, sobretudo entre os profissionais da área de saúde que são responsáveis pelo tratamento de ambas às patologias. A alergia, portanto, são reações adversas aos alimentos, dependentes de intervenção imunológica, podendo ser classificadas de acordo com o mecanismo imunológico subjacente em: IgE mediada, reações mistas e não IgE mediadas. Os sintomas possuem amplo espectro e inclui manifestações gastrointestinais, cutâneas e sistêmicas (BRASIL, 2012).

Objetivos

Este artigo de revisão tem como objetivo central demonstrar os achados na literatura sobre intolerância a lactose e a alergia à proteína do leite de vaca, enfatizando os aspectos fisiológicos e patológicos de ambas as doenças, salientando que embora sejam patologias que envolvem o leite de vaca, elas possuem grandes diferenças e são erroneamente diagnosticadas por profissionais da saúde.

Materiais e Métodos

O seguinte trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica. Artigos internacionais e nacionais foram selecionados usando os bancos de dados Scielo, Pubmed, usando-se como palavras-chave: Lactose, Intolerância a Lactose, Alergia à Proteína de Leite de Vaca e Lactase. Em seguida, os mesmos foram agrupados por assunto e utilizados na construção da revisão de literatura. Ao final do levantamento bibliográfico, foram utilizados artigos, selecionados conforme qualidade e relevância do tema abordado.

Revisão Bibliográfica

Sintetizada nas células epiteliais das glândulas mamárias, a lactose é produzida mediante uma reação que depende de duas proteínas, a alfa-lactoalbumina e a enzima N-acetil-galactosil-transferase. Sua concentração no leite varia segundo a espécie, sendo de cerca de 7% no leite humano e de cerca de 5% no leite de vaca. O conteúdo de lactose do leite nas várias espécies é proporcional à atividade da alfa-lactoalbumina (NAIM *et al.*, 1987). A lactose (beta-galactosil-1-4-glicose) é um dissacarídeo que consiste em uma molécula de betagalactosidade aderida à glicose por uma ligação beta-1 → 4. É conhecida como o “açúcar do leite” e é produzida pela glândula mamária da maioria dos mamíferos (CHAMPE & HARLEY, 1997). Durante o processo de digestão, a lactose é hidrolisada no intestino delgado em monossacarídeos: glicose e galactose (conforme imagem 1). Esses produtos serão absorvidos através de transporte ativo dependente de sódio (ALLIET *et al.*, 1989). A quebra (hidrólise) da lactose é feita por uma betagalactosidase, conhecida como lactase; sua forma precursora é sintetizada pelo enterócito como uma proteína de alto peso molecular (215 KD) e após várias etapas de glicosilação e clivagem, a proteína precursora é transportada para a membrana microvilositária, 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). A lactase só se encontra na extremidade da vilosidade, sendo, portanto, muito vulnerável a lesões da mucosa (HEITLINGER & LEBENTHAL, 1988).

A atividade da lactase nos humanos é detectada por volta dos primeiros 90 de gestação, mas com valores muito baixos, só aumentando a partir da 26ª semana. Já na 34ª semana atinge 30% dos valores do recém-nascido, aumenta rapidamente entre a 36ª e 38ª semanas, e ao termo os seus valores equivalem aos de uma criança de um ano de idade (MOBASSALECH *et al.*, 2003). 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. Mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis, a atividade da lactase costuma ser a menor de todas as dissacaridasas (AURICCHIO & TRONCONE, 2000).

Com relação à intolerância à lactose (IL), esta é uma afecção da mucosa intestinal (intestino delgado) que incapacita a digestão da lactose e absorção deste carboidrato da dieta, devido à baixa atividade ou baixa produção da enzima β -D-galactosidase popularmente conhecida como lactase (PEREIRA FILHO e FURLAN, 2004). A lactase hidrolisa a lactose liberando os monossacarídeos galactose e glicose, que em condições ideais seriam, absorvidos pelos enterócitos (conforme imagem 2-A). Esta enzima está presente na superfície apical dos enterócitos na borda em escova intestinal com maior expressão no jejuno (LOMER *et al.*, 2002). Na luz intestinal, a lactose que não foi digerida aumenta a osmolaridade local, atraindo água e eletrólitos para a mucosa, o que ocasiona diarreia. A dilatação intestinal causada pela pressão osmótica acelera o trânsito, aumentando a má absorção (ANTUNES e PACHECO, 2009). 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 (CHRISTL *et al.*, 1992). No intestino grosso, o açúcar será fermentado pela ação de bactérias anaeróbias, produzindo ácidos orgânicos de cadeia curta, principalmente ácido acético, propiônico e butírico, além de liberar gases como hidrogênio, dióxido de carbono, nitrogênio e metano. A maior parte dos gases produzidos (conforme imagem 2-B) será eliminada como flatos, mas uma proporção será absorvida e eliminada pelos pulmões (KOETSE *et al.*, 2000).

Alergia Alimentar é o termo utilizado para, “Resposta imunológica adversa que ocorre à exposição de um dado alimento, como intolerância.” (BOYCE *et al.*, 2010). O leite de vaca possui características que facilitam nosso sistema imune a compara-lo com um antígeno, e em sua composição contém aproximadamente 30 a 35 g/L de proteínas, sendo as mais relacionadas à alergia alimentar: a β - lactoglobulina, caseína e a α -lactoalbumina. Estas proteínas preenchem as características necessárias para um bom alérgeno por apresentarem propriedades físico- químicas perfeitas para se tornarem antígenos e desencadearem uma resposta imune exagerada, possuem peso molecular entre 10 e 70 kDa e são glicoproteínas hidrossolúveis, sendo algumas delas termoestáveis e resistentes ao processamento digestivo (WAL, 2004).

As alergias mediadas pela IgE, possuem um diagnóstico mais fácil e são bem mais compreendidas (FIOCCHI, 2010). Nos indivíduos pré-dispostos, o contato com a proteína por via inalatória, cutânea ou parenteral, ocasiona a produção de anticorpos específicos (AE). Logo após a sensibilização, os AE circulantes se ligam aos receptores dos glóbulos brancos. Contatos posteriores com o alérgeno induzem a ligação com as moléculas de IgE específicas disparando uma cascata de eventos intracelulares, que se juntam com a liberação de

mediadores pré-formados e neoformados, responsáveis pelas diferentes manifestações alérgicas (VERCELLI, 1991; SICHERER, 2010).

Reações alérgicas não mediadas por IgE; Geralmente se manifestam com sintomas tardios envolvendo preferencialmente o trato gastrointestinal. Os mecanismos imunológicos envolvidos ainda permanecem obscuros. Evidências sugerem que sejam mediadas por células T (reação de hipersensibilidade tipo IV). Fazem parte deste grupo: coloproctite, proctite ou proctocolite eosinofílica ou alérgica, enterocolite induzida por proteína e a hemossiderose pulmonar (HUSBY, 2008; WALKER-SMITH, 2003). Paciente com APLV apresentam vários sintomas. Consequentemente, o conhecimento das diversas formas clínicas e uma anamnese detalhada é essencial para o diagnóstico definitivo. É necessário definir o número e a forma do nutriente ingerido, os desiguais sintomas, tempo para o sua manifestação, e período do primeiro sintoma (FIOCCHI, 2010).

Aparecimentos cutâneos são as urticárias e o angioedema os mais corriqueiros segundo BURKS, 1999, já os aparecimentos intestinais envolvem dor abdominal acompanhada de náuseas, vômitos e diarreia, podendo aparecer também complicações do sistema respiratório como obstrução, coriza, prurido e espirros podem estar associadas a sintomas oculares. As Manifestações cardiovasculares são a forma mais assisada de APLV é a anafilaxia, determinada como uma reação de hipersensibilidade grave, inesperada e potencialmente fatal (SAMPSON, 2006). Os sintomas e sinais podem acometer um único órgão ou envolver mais de um sistema, sendo o sistema respiratório o principal órgão do choque anafilático.

As Manifestações clínicas da Intolerância a Lactose incluem dor na região abdominal, inchaço, flatulência, diarreias, e nos jovens também podem provocar vômitos. A dor abdominal pode ser em cólica e frequentemente é localizada na região umbilical. As fezes usualmente são volumosas, espumosas. Uma das características importantes é que estes indivíduos, mesmo com quadro de diarreia crônica, geralmente não perdem peso (SEMRAD, 2008). Em alguns casos ocorre constipação, provável consequência da produção de metano (GONÇALES, 2008). Outros autores também acreditam que a intolerância à lactose seja responsável por diversos sintomas como cefaleia e vertigens, diminuição do nível de concentração, dores musculares e articulares, cansaço intenso, arritmia cardíaca, úlceras orais, dor de garganta e aumento da frequência de micção (TREUDLER, 2002; MATTHEWS, 2000).

Métodos diagnósticos para IL incluem avaliação clínica que normalmente relacionam o surgimento de sintomas com a ingestão de lactose, pode-se comprovar o diagnóstico com teste terapêutico, introduzindo uma dieta sem lactose. Neste caso, devem-se eliminar todos os alimentos que possam conter traços de lactose, sendo de grande importância ler o rótulo de todos os produtos, tentando identificar alimentos com lactose que passariam despercebida. A dieta deve ser mantida por pelo menos 15 dias, com resolução total dos sintomas. Ai sim, novamente, introduzem-se na dieta os alimentos que contêm lactose. Caso aconteça recorrência de sintomas o diagnóstico é fechado (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2000).

Casos em que sintomas não são tão evidentes podem se beneficiar de um teste do hidrogênio. Anteriormente ao desenvolvimento do teste do hidrogênio expirado, indicava-se o teste oral de tolerância à lactose como a primeira escolha para o seu diagnóstico. Consiste na administração de uma dose padronizada de lactose por via oral de 2 g/kg ou 50 g/m² de superfície corpórea negativa com dose máxima de 50 g diluída a 20% em água. A coleta de

sangue para dosagem da glicose sanguínea é realizada antes da administração da lactose e repetida após 15, 30, 45 e 60 minutos depois de ingerida a dose. O diagnóstico é dado pelo aparecimento de sintomas e/ou elevação menor que 20 mg/dL na glicose sanguínea. A biópsia intestinal também permite a dosagem da atividade enzimática na mucosa intestinal (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2000).

O diagnóstico da APLV é feita uma história clínica, que é fundamental, dando base as informações obtidas pela anamnese e exame físico, o médico poderá diferenciar as manifestações causadas por hipersensibilidade alimentar relacionadas a outras patologias. É necessário confirmação por outros testes, como o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, dosagem de IgE sérica específica e o teste de provocação oral (CALDEIRA *et al*, 2011). Outro teste utilizado é a pesquisa de IgE sérica específico, que se baseia na dosagem de anticorpos IgE específicos no sangue. O descrito para detectar a IgE específica é o Radio Allergo Sorbent Test (RAST) e até hoje ainda é muito utilizado (COCCO *et al.*, 2007a). O RAST utiliza marcadores para a detecção de reações sorológicas positivas entre anticorpos IgE e alérgeno (SOUZA, 2011).

Na APLV os principais alérgenos investigados no teste de RAST são a α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e a caseína (FLEURY, 2012). As biópsias de esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e reto podem auxiliar ao profissional entender a gravidade das lesões (SOLÉ *et al.*, 2008). Nenhum dos testes descritos utilizados isolados pode fechar o dia de APLV. A confirmação exata do diagnóstico de alergia alimentar, requer a eliminação total dos sintomas após a exclusão na dieta do alimento suspeito. O primeiro passo é seguir a dieta habitual de 15 dias mantendo um registro dos alimentos consumidos e as suas reações, sendo os alimentos suspeitos de causar a reação, excluídos da dieta. O diagnóstico da alergia alimentar é crucial não só para direcionar o tratamento, mas também para evitar a restrição alimentar desnecessária (PEREIRA *et a.*, 2008).

O aleitamento materno constitui um verdadeiro escudo imunológico nos primeiros meses de vida e tem papel imunomodulador quando da introdução dos novos alimentos da dieta complementar. Portanto, o desmame precoce e a introdução de proteínas estranhas, de elevado potencial imunogênico, como as do leite de vaca, representa um potente estímulo antigênico para a mucosa imatura e permeável (UDALL *et al*, 1981). Sabe-se que até o sexto mês de idade o leite materno exclusivo supre todas as necessidades do lactente, inclusive relacionadas ao ferro e vitamina A. Além disso, estudos mostram que o leite materno exclusivo nos primeiros meses de vida reduz o risco de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e de outros tipos de alergias, hipertensão, hiper-colesterolemia, diabetes, obesidade, evita a diarreia e infecções respiratórias (MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL, 2009). A exposição ao leite de vaca nos primeiros dias de vida pode aumentar os riscos de APLV e por isso torna-se importante evitar o uso de fórmulas lácteas nas maternidades desnecessariamente (VAN ODIK, 2003).

Segundo KOLETZKO, 2012, crianças com APLV cujas mães não podem amamentar, devem receber substitutos do leite de vaca, como as fórmulas à base de soja, hidrolisados proteicos ou à base de aminoácidos livres, sendo as fórmulas à base de soja e hidrolisados proteicos as mais utilizadas, podendo ou não favorecer o aparecimento de reações adversas.

No caso da intolerância à lactose, a exclusão dos produtos lácteos não precisa ser total. Cada paciente reage ao consumo de lácteos de forma diferente, ou seja, cabe ao profissional à sensibilidade de compreender como e em qual situação cada paciente reage à lactose para,

então, montar uma dieta adequada garantindo o aporte ideal de macro e micronutrientes sem prejuízos nutricionais (MATTAR e MAZO, 2010).

Para os lactentes, o aleitamento materno ou as fórmulas infantis da categoria: “Sem lactose” são a melhor opção (LIBERAL, 2012). Para as crianças maiores, os adultos e idosos, o leite deslactosado possui redução de 80% a 90% de lactose. Os queijos com exceção dos frescos também são excelentes opções por conterem apenas traço de lactose, como por exemplo: Brie, Camembert, Cheddar, Reino, Emental, Gorgonzola, Parmesão, Prato, Provolone, Roquefort e Suíço. Os iogurtes também são tolerados pelos pacientes lactase não persistentes. A lactose contida no iogurte é fermentada em ácido láctico durante o processo de fabricação. Entretanto na maioria das fábricas, é adicionado ao produto, leite em pó ou soro de leite a fim de aumentar o teor de sólidos, melhora da textura e diminuição na perda durante a dessoragem (ANTUNES e PACHECO, 2009).

O tratamento e as alternativas para a tentativa de profilaxia ou diminuição para os sintomas de APLV consistem primariamente na exclusão do LV da dieta do paciente. Medicamentos no tratamento da APLV são empregados em duas situações: na crise alérgica aguda ou em manifestações crônicas de alergia (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA, 2007). Com relação à alergia, o melhor tratamento dietoterápico para os lactentes é sempre o leite materno, porém caso não seja possível, deve-se usar as fórmulas infantis (DELGADO *et al*, 2010). O uso de fórmulas à base de proteína de soja para a alergia ao leite de vaca é controverso. Em geral, não se aconselha introduzir um novo alimento, como a soja, em pacientes com barreira da mucosa intestinal ativamente inflamada e lesada por pelos menos um mês, pois o alérgeno promove uma reação inflamatória na mucosa. Em consequência dessa inflamação, ocorre aumento adicional da permeabilidade da mucosa, que já é mais permeável pela própria imaturidade gastrointestinal dos lactentes, com maior penetração de macromoléculas, perpetuação do processo inflamatório e, na maioria das vezes, com aparecimento de sensibilidade também para a proteína da soja (PEREIRA e SILVA, 2008). O leite de cabra também tem sido utilizado como dieta substitutiva para alérgicos, provavelmente devido ao seu menor teor de α -caseína, porém, não é seguro devido ao risco de alergia concomitante de 92% dos casos (DRUNKLER *et al*, 2010).

Foi demonstrado que a exposição a pequenas quantidades de fórmulas contendo leite de vaca durante os primeiros dias após o nascimento pode aumentar a probabilidade de alergia ao leite de vaca. Tanto a fórmula hidrolisada como o leite materno protegem contra a alergia ao leite de vaca, comparativamente ao uso rotineiro de uma fórmula infantil à base de leite de vaca (FERREIRA e SEIDMAN, 2007). Muitos impactos nutricionais acontecem quando se faz a exclusão do leite na IL, pois o leite é uma rica fonte de proteína de alto valor nutricional, gorduras, carboidratos, vitaminas e sais minerais, especialmente, cálcio, fósforo, ácido linoléico conjugado (ALC) e vitaminas B2 e B12 e no leite integral vitaminas A e D. O leite é um produto importante para os seres humanos por ser de alto valor nutricional (MATTANNA, 2011). No tocante à intolerância, a exclusão total e definitiva da lactose da dieta deve ser evitada, pois pode acarretar prejuízo nutricional de cálcio, fósforo e vitaminas, podendo estar associada com diminuição da densidade mineral óssea e fraturas. Caso a exclusão seja necessária pela gravidade dos sintomas, a reintrodução dos produtos lácteos deve ser feita o mais breve possível, sempre respeitando o limiar de tolerabilidade do paciente (MATTAR e MAZO, 2010).

Considerações Finais

Habitualmente profissionais da saúde possuem dificuldade para concluir o diagnóstico da APLV e IL, trazendo graves complicações nutricionais nos pacientes. Sabe-se, que APLV é totalmente relacionada às reações imunológicas, pois se trata da defesa a uma proteína não reconhecida pelo organismo (alérgeno), diferente assim, da IL, que é uma mudança metabólica por falta de uma enzima (lactase), tendo como característica a não absorção da (lactose).

É importante lembrar que as duas patologias são semelhantes no tratamento, tendo sua maior característica o agente causador, o leite. Então, na APLV não se pode, de quaisquer que seja o caso, ter ingestão da proteína do leite de vaca. Na IL, também deve ocorrer à retirada, diminuição ou ingestão de pequenas porções em diferentes períodos do dia de produtos que contenham a Lactose. Grandes confusões acometem pediatras, nutricionistas e familiares são os sinais e sintomas relatados, pois a maior incidência é a de reações gastrointestinais; contudo, esses indícios são mais específicos em quadros de intolerância. Já a APLV apresenta os mesmos sintomas que outras patologias, dificultando o diagnóstico. O diagnóstico de APLV é composto por vários métodos diferentes entre eles os cutâneos e sanguíneos como o RAST e os testes de provocação oral e exclusão. Já o teste de tolerância é muito comum na prática clínica em paciente com suspeita de IL, porém podem acarretar desconfortos devido à necessidade de dosagem sanguínea e de ingestão de Lactose. Independentemente de qual for a patologia, caso ocorra o erro ao diagnosticar, haverá implicância no estado nutricional, físico e psicológico. Devido a isto, é imprescindível que profissionais da área da saúde saibam reconhecer como proceder da forma mais adequada possível para não submeter o paciente a maiores perdas exacerbando as respostas quanto ao agressor. Contudo, para que ocorra uma diminuição nos casos de APLV ou de IL, a forma mais fácil e adequada de fazê-lo é salientar a importância e a necessidade do aleitamento materno exclusivo até o 6º mês de vida, se possível até dois anos de idade, como complementar e incentivar as mães a oferecerem o seio aos lactentes. Enfim, deve-se ressaltar que os benefícios da amamentação não são exclusivos aos lactentes, mas abrangem também as mães.

Bibliografia

- 1- WALKER, J. SMITH.: Cow`s milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:81-3.
- 2- BRASIL. **Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. *Revista Brasileira de Alergia e Imunologia*, Brasília, v. 31, n. 2, p. 64-89, 2008.
- 3- SILVA, A. P. A.; ZAMBERLAN, P. **Manual de dietas hospitalares em pediatria: guia de conduta nutricional**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.
- 4-BRASIL. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Manual de orientação para a alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola**. 3. ed. Rio de Janeiro, 2012. 148 p.
- 5-CHAMPE P.; HARLEY R. Metabolismo das Monossacarídeos e Dissacarídeos. *In.*: CHAMPE P, HARVEY R. **Bioquímica Ilustrada**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p. 139.
- 6-NAIM H.Y., STERCHI EE, LENTZE MJ. Biosynthesis and maturation of lactase-phlorizin hydrolase in the humans small intestinal epithelial cells. *Biochem J* 1987; 241: 427- 34.
- 7-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.
- 8-LEIS R., TOJO R., PAVÓN P., DOUWES A. Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 296-300.
- 9-WALKER-SMITH, J. A. **Lactose intolerance**. *In*: GRACEY M, WALKER-SMITH JA. eds. **Diarrheal disease**. Philadelphia: Vevey/Lippincott-Raven, 1997. P. 171-189.
- 10-HEITLINGER L. A, LEBENTHAL E. Distúrbios da digestão e da absorção dos carboidratos. *Clin Ped* 1988; 2: 249-266.
- 11-MOBASSALECH M.; MONTGOMERY R.H.; BILLER J.A.; GRAND J.R. Deselopment of Carbohydrate dosorption in the fetus and neonate. *In.*: FEBERBAUM R, FALCÃO M. **Nutrição do Recém Nascido**. São Paulo. Ed. Atheneu, 2003.p. 42.
- 12-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.
- 13- PEREIRA FILHO, D.; FURLAN, S. A. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo: experiência do laboratório Dona Francisca, Joinville (SC). **Revista Saúde e Ambiente**, Joinville, v. 5, n. 1, p. 24-30, 2004.

- 14-LOMER, M. C. E. *et al.* Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 93-103, 2002.
- 15-ANTUNES, A. E. C.; PACHECO, M. T. B. **Leite para adultos: mitos e fatos frente à ciência**. 1. ed. São Paulo: Varela, 2009.
- 16-CHRISTIL S.U. *et al.* Production, metabolism and excretion of hydrogen in the large intestine. **Gastroenterology** 1992; 102: 1269-1277.
- 17-KOETSE H.A. *et al.* Variations in colonic H₂ and CO₂ production as a cause of inadequate diagnosis of carbohydrate maldigestion in breath tests. **Scand J Gastroenterol** 2000; 35(6): 607-11.
- 18-BOYCE J.A. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. **J Allergy Clin Immunol** 2010;126:S1-58.
- 19-LACK G. Update on risk factors for food allergy. **J Allergy Clin Immunol** 2012;129:1187-97.
- 20-WAL J.M. Bovine milk allergenicity. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2004;93:S2- S11.
- 21-FIOCCHI A. *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. **Pediatr Allergy Immunol** 2010;21:1-125.
- 22-VERCELLI D. *et al.* Regulation of IgE synthesis in humans: a tale of two signals. **J Allergy Clin Immunol** 1991; 88:285-95.
- 23-EIGENMANN P.A. Mechanisms of food allergy. **Pediatr Allergy Immunol**. 2009;20:5-11.
- 24-SAMPSON H.A. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. **J Allergy Clin Immunol**. 1999;103:717-28.
- 25-BURKS A.W. Childhood food allergy. **Immunol Allergy Clin North Am** 1999;19:397-407.
- 26-SEMRAD C.E, POWELL DW. Approach to the patient with diarrhea and malabsorption.In: **Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd ed**.Philadelphia: Saunders; 2008. p.1019-42.
- 27-GONÇALVES V.F. *et al.***The Phylogeography of African Brazilians**. Hum Hered. 2008;65:23-32.
- 28-AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. **Journal of the American Academy of Pediatrics**, v. 106, n. 2,p.346-349,2000.Disponível em<<http://pediatrics.aappublications.org/content/106/2/346.full.pdf+html>>. Acesso em: 08 de agosto 2015.

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

30-COCCO, R. R. *Et al.* Abordagem laboratorial no diagnóstico da alergia alimentar. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 258-265, jun.2007a.

31-KATTAN J.D. *et al* KM. Milk and soy allergy. **Pediatr Clin North Am** 2011;58:407-26.