Marília Pinheiro César

Efeitos da dieta com restrição de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientador: Prof. Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião

São Paulo
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

César, Marília Pinheiro
Efeitos da dieta com restrição de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável / Marília Pinheiro César. -- São Paulo, 2013.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Adérson Omar Mourão Cintra Damião.

Descritores: 1.Intolerância à lactose 2.Síndrome do intestino irritável 3.Dieta com restrição de carboidratos 4.Teste de tolerância à lactose

USP/FM/DBD-004/13

DEDICATÓRIA

A meu querido marido Daniel,

A meus amados pais,

Aos meus irmãos e amigos,

A Deus.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião, pelo apoio, incentivo e confiança.

Ao Dr. Carlos Felipe Bernardes Silva pela colaboração e cordialidade.

À Dra. Rejane Mattar e equipe pelo acolhimento e auxílio dado.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP, pelas condições oferecidas para o desenvolvimento do projeto.

Ao Departamento de Gastroenterologia Clínica da FMUSP pelo apoio dado ao meu trabalho.

Aos funcionários do setor de Gastroenterologia Clínica pela colaboração e cordialidade.

Às amigas Daiana Amarante e Luciana Setaro pela amizade, suporte e incentivo na elaboração deste trabalho.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) que financiou a pesquisa durante o período de estudo.

Aos pacientes do ambulatório de Doenças Intestinais, pela disponibilidade e cooperação.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

Sumário

Listas de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de abreviaturas e símbolos

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA..... 1

1.1 Abordagem dietética..... 4

1.2 Intolerância à lactose..... 5

1.3 Intolerância à lactose e Síndrome do Intestino Irritável..... 9

2. OBJETIVOS..... 12

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 13

3.1 Pacientes..... 13

3.2 Critérios de inclusão..... 14

3.3 Critérios de exclusão..... 14

3.3.1 Doenças gastrintestinais e/ou concomitantes..... 14

3.3.2 Medicações concomitantes..... 15

3.3.3 Outros critérios de exclusão..... 15

3.4 Inquérito dietético..... 16

3.5 Anamnese, exame físico geral..... 16

3.6 Avaliação da forma e consistência das fezes..... 16

3.7 Teste Respiratório de Hidrogênio (H2)..... 16

3.8 Escore de sintomas durante o teste respiratório de hidrogênio (H2)..... 17

3.9 Aplicação da dieta de restrição de lactose..... 18

3.10 Avaliação da intensidade dos sinais e sintomas da SII..... 18

3.11 Avaliação Global do tratamento pelo paciente ou Avaliação Final Global (AFG)..... 19

3.12 Aderência à dieta sem lactose..... 19

3.13 Resumo das etapas do trabalho..... 19

3.14 Análise dos resultados..... 20

4. RESULTADOS..... 22

4.1 Descrição da amostra, prevalência de má digestão de lactose na população com síndrome do intestino irritável (SII) e de queixa de intolerância ao leite e derivados..... 22

4.2 Efeito da dieta isenta de lactose nos grupos com SII e má digestão versus com SII e digestão normal de lactose (avaliados através do teste respiratório de hidrogênio), por categoria de sintoma..... 26

4.2.1 Dor abdominal..... 26

4.2.2 Desconforto abdominal..... 27

4.2.3 Distensão abdominal..... 28

4.2.4 Dificuldade para evacuar..... 29

4.2.5 Urgência para evacuar..... 30

4.2.6 Sensação de evacuação incompleta..... 31

4.2.7 Eliminação de muco..... 33

4.2.8 Eliminação de gases..... 34

4.2.9 Diarreia ou Constipação..... 35

4.2.10 Escore total..... 36

4.3 Efeito da dieta isenta de lactose nos pacientes com SII e com má digestão de lactose versus com digestão normal de lactose de acordo com a avaliação final global do paciente (AFG) e o grau de melhora no escore total dos sintomas antes e após quatro semanas de dieta..... 37

5. DISCUSSÃO..... 39

6. CONCLUSÕES..... 53

7. ANEXOS..... 54

8. REFERÊNCIAS..... 84

Lista de figuras

Figura 1 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos com síndrome do intestino irritável e má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre a dor abdominal 27

Figura 2 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de desconforto abdominal ao longo de 4 semanas de tratamento..... 28

Figura 3 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de distensão abdominal ao longo de 4 semanas de tratamento. Notar melhora do escore para distensão abdominal em ambos os grupos (negativo = teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose..... 29

Figura 4 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de dificuldade para evacuar ao longo de 4 semanas de tratamento..... 30

Figura 5 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de urgência para evacuar ao longo de 4 semanas de tratamento..... 31

Figura 6 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de sensação de evacuação incompleta ao longo de 4 semanas de tratamento..... 32

Figura 7 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de eliminação de muco ao longo de 4 semanas de tratamento..... 33

Figura 8 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de eliminação de gases (flatulência) ao longo de 4 semanas de tratamento..... 34

Figura 9 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de diarreia ou constipação ao longo de 4 semanas de tratamento..... 35

Figura 10 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre o escore total ao longo de 4 semanas de tratamento..... 36

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Porcentagem de intolerantes à lactose de acordo com a etnia e região..... 9

Tabela 2 - Sumário das avaliações e procedimentos realizados durante o estudo..... 20

Tabela 3 - Freqüência (percentual) do gênero e etnia e média da idade segundo o grupo (n=80) 23

Tabela 4 - Frequência e percentual dos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n = 33) e com SII e digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n = 47) de acordo com a avaliação final global (AFG) dos pacientes ao final das 4 semanas de dieta isenta de lactose..... 24

Tabela 5 - Frequência e percentual dos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e relato de história pregressa de intolerância ao leite e derivados (n=70) de acordo com a avaliação final global (AFG) dos pacientes ao final das 4 semanas de dieta isenta de lactose..... 25

Tabela 6 – Frequência e percentual dos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e relato de história pregressa de intolerância ao leite e derivados (n=70) classificados com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n = 30) e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n = 40) de acordo com a avaliação final global (AFG) dos pacientes ao final das 4 semanas de dieta isenta de lactose..... 25

Tabela 7 – Frequência dos hábitos intestinais (antes do tratamento) segundo o critério de melhora de acordo com a avaliação final global (AFG)..... 26

Tabela 8 – Média (± desvio padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n = 33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n = 47) e valores de “p” para a comparação dos escores para dor abdominal ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Visitas a cada 7 dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)..... 27

Tabela 9 – Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma de desconforto abdominal, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (4 semanas). Visitas a cada 7 dias (v1 a v4) a partir da entrada (v0)..... 28

Tabela 10 – Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma de distensão abdominal, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (4 semanas). Visitas a cada 7 dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)..... 29

Tabela 11 – Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma de dificuldade para evacuar, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (4 semanas). Visitas a cada 7 dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)..... 30

Tabela 12 – Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma de urgência para evacuar, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (4 semanas). Visitas a cada 7 dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)..... 31

Tabela 13 – Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma sensação de evacuação incompleta, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (4 semanas). Visitas a cada 7 dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)..... 32

Tabela 14 – Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o quesito eliminação de muco, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (4 semanas). Visitas a cada 7 dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)..... 33

Tabela 15 – Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o quesito eliminação de gases (flatulência), ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (4 semanas). Visitas a cada 7 dias (v1 a v4) a partir da entrada (v0)..... 34

Tabela 16 – Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o item diarreia ou constipação, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (4 semanas). Visitas a cada 7 dias (v1 a v4) a partir da entrada (v0)..... 36

Tabela 17 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o item escore total ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (4 semanas). Visitas a cada 7 dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)..... 37

Tabela 18 - Correlação entre escore total (desvio padrão) antes (V0) e depois de 4 semanas (V4) de dieta isenta de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável e Avaliação Final Global (AFG) do paciente ao final das 4 semanas de dieta isenta de lactose. Divisão em 2 categorias: sem melhora e com melhora em pacientes com teste respiratório positivo = T-HIDRO positivo..... 38

Tabela 19- Correlação entre Escore total (desvio padrão) antes (V0) e depois de 4 semanas de dieta isenta de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável e Avaliação Final Global (AFG) do paciente ao final das 4 semanas de dieta isenta de lactose .Divisão em 2 categorias: sem melhora e com melhora em pacientes com teste respiratório negativo = T-HIDRO negativo..... 38

Tabela 20- Correlação entre escore total (desvio padrão) antes (V0) e depois de 4 semanas (V4) de dieta isenta de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável e Avaliação Final Global (AFG) do paciente ao final das 4 semanas de dieta isenta de lactose. Divisão em 2 categorias: sem melhora e com melhora no geral (T-HIDRO positivo + T-HIDRO negativo)..... 43

Tabela 21- Resumo dos principais estudos que avaliaram a prevalência da má digestão de lactose em pacientes com SII através do teste respiratório (do ano 2000 em diante).....

RESUMO

Pinheiro-César M. *Efeitos da dieta com restrição de lactose em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: A má digestão de lactose detectada por testes respiratórios é bastante comum em pacientes com síndrome do intestino irritável (SII), e alguns pacientes com SII referem exacerbar seus sintomas após a ingestão de leite e produtos lácteos. A fim de uma melhor percepção sobre este tema, este trabalho investigou os efeitos da dieta isenta de lactose em pacientes com SII e teste respiratório de hidrogênio para avaliação da digestão de lactose normal ou anormal. **Objetivo:** Avaliar os efeitos de uma dieta isenta de lactose em pacientes de SII com ou sem teste positivo para má digestão de lactose (teste respiratório). **Métodos:** 80 pacientes atendidos no Ambulatório de Doenças Funcionais Intestinais do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP foram recrutados para o estudo prospectivo. Os pacientes preencheram os critérios de Roma III para SII. Durante o ensaio do teste respiratório de hidrogênio todos os sintomas desencadeados pela ingestão de lactose foram anotados. Ambos os grupos de pacientes com e sem má digestão de lactose, foram submetidos a uma dieta isenta de lactose durante 4 semanas. A história prévia de intolerância ao leite e derivados também foi documentada. No final de cada semana, os pacientes foram solicitados a informar a respeito dos seus sintomas, e os resultados, foram devidamente marcados de acordo com a sua intensidade (Escore Global). Além disso, foi também obtida a Avaliação Global do Paciente no final do tratamento (AFG). **Resultados:** 33/80 (41,25%) pacientes com SII tiveram um teste respiratório anormal para a má digestão de lactose, e 47/80 dos pacientes (58,75%) com SII tiveram um teste respiratório normal (ns). Não houve diferença significativa na freqüência de queixas de intolerância prévia ao leite e derivados em ambos os grupos. No entanto, mais pacientes no grupo com má digestão de lactose referiram sintomas durante o teste respiratório com 25 g de lactose do que o grupo com digestão normal a lactose ($p < 0,001$). Ambos os grupos igualmente melhoraram após uma dieta isenta de lactose, quando avaliados pelo escore geral e pelo AFG. **Conclusões:** Ambos os grupos de pacientes com SII, com e sem má digestão de lactose, melhoraram após 4 semanas de dieta isenta de lactose. Os nossos resultados sugerem que outros mecanismos, além da intolerância à lactose, devem ser levados em conta para explicar a melhora com uma dieta isenta de lactose em pacientes com SII.

Descritores: 1.Intolerância à lactose 2.Síndrome do intestino irritável 3.Dieta com restrição de carboidratos 4.Teste de tolerância à lactose

SUMMARY

Pinheiro-César M. *Effects of a lactose-free diet on irritable bowel syndrome (IBS) patients with and without lactose maldigestion* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introduction: Lactose intolerance detected by respiratory tests is rather common in patients with irritable bowel syndrome(IBS); also, some IBS patients refer their symptoms exacerbate after ingestion of milk and dairy products. In order to gain some insight into this topic we investigated the effects of a lactose-free diet in IBS patients with and without lactose intolerance diagnosed by means of the hydrogen respiratory test. **Objective**: To evaluate the effects of a lactose-free diet in IBS patients with and without lactose intolerance. **Methodos**: 80 patients who attended the outpatient clinic at the University of São Paulo School of Medicine Hospital, Brazil, were recruited for this prospective study. Patient met the Rome III criteria for IBS. During the hydrogen respiratory test all the symptoms triggered by lactose ingestion were taken down. Both groups of patients, with and without lactose intolerance, were submitted to a lactose-free diet for 4 weeks. Previous history of milk/dairy products intolerance was documented. At the end of each week, patients were asked to inform about their symptoms and the results were duly scored according to their intensity (Global Score). Also, the Patient Final Global Evaluation of the Treatment (PFGET) was obtained as well. **Results**: 33/80 (41.25%) IBS patients had an abnormal respiratory test for lactose intolerance; 47/80 (58.75%) IBS patients had a normal respiratory test (n.s.). There was no significant difference in the frequency of previous complaints after milk/dairy products ingestion in both groups. However, more patients in the lactose intolerant group referred symptoms during the respiratory test with 25 g of lactose than the lactose tolerant group ($p<0,001$). Both groups similarly improved after a lactose-free diet when evaluated by both the Global Score and the PFGET**. Conclusions**: Both groups of IBS patients, with and without lactose intolerance, improved after a 4-week lactose-free diet. Our results suggest that other mechanisms, in addition to lactose intolerance, should be taken into account to explain why IBS patients improve with a lactose-free diet.

Descriptors: Lactose intolerance, Irritable bowel syndrome, Diet, Carbohydrate-restricted, Breath tests

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma doença funcional do trato gastrintestinal (TGI) que afeta cerca de 20% da população adulta, atualmente definida pelo critério de Roma III que inclui a presença de dor e/ou desconforto abdominal, contínuos ou recorrentes, geralmente localizados no abdômen inferior, ocorrendo, no mínimo, três dias por mês nos últimos três meses, com início nos seis meses anteriores e com pelo menos duas de três características (Longstreth et al., 2006):

- alívio com as evacuações;
- início associado à mudança na frequência das evacuações (ex., diarreia, constipação);
- começo do quadro associado com alteração na forma ou aparência das fezes (ex., fezes líquidas, em cíbalos, etc).

Alguns outros sintomas, quando presentes, reforçam o diagnóstico da SII, tais como urgência evacuatória (principalmente pós-prandial), sensação de evacuação incompleta, presença de muco nas fezes, sensação de estufamento e distensão abdominal (Longstreth et al., 2006; Quilici, 2008; Khan; Chang, 2010).

Outras perturbações comuns nos pacientes com SII estão relacionadas à qualidade de vida e incluem alterações de ordem psicológica e do sono, déficit funcional do trabalho, transtornos no relacionamento social, preocupações com a dieta e limitações na atividade sexual (Hahn et al., 1997; Moraes-Filho; Barbuti, 1997, Yacavone et al., 2001; Damião et al., 2003; ACG, 2009). A hipersensibilidade visceral pode desencadear a hipermotilidade colônica e a exacerbação do reflexo gastrocólico após a alimentação, o que justifica os frequentes e incômodos sintomas pós-prandiais observados nesses pacientes (Schryver; Samsom, 2000; Milla, 2001; Khan; Chang, 2010; Zhou; Verne, 2011). A intensificação do reflexo gastrocólico, apesar de ter evolução benigna, pode levar a um prejuízo significativo na qualidade de vida dos pacientes (Damião et al., 2003).

A SII apresenta curso crônico, com grandes variações em sua

intensidade e, por vezes, seus sintomas se superpõem ou se confundem com os de outros distúrbios funcionais do aparelho digestivo, como dispepsia, constipação e diarreia de origem não orgânica (Miszputen; Ambrogini, 2007).

Os distúrbios funcionais respondem por cerca de 50% de todos os diagnósticos realizados na gastroenterologia clínica (Moraes-Filho; Barbuti, 1997). No entanto, a grande maioria (aproximadamente 75%) não procura atendimento médico, o que significa que estes valores são consideravelmente subestimados (Damião et al., 2003).

A prevalência da SII na Europa e América do Norte é estimada em 1% a 20%. A caracterização epidemiológica é dificultada por fatores socioculturais, acesso ao atendimento médico, diferenças populacionais e metodologia dos estudos (Saito et al., 2002; ACG, 2009).

A SII tem grande incidência no subcontinente Indiano (Jain et al., 1991) e na China (Lu et al., 2003), assim como na América Latina (9% a 18%) (Valenzuela et al., 2004).

De maneira geral, a SII é 1,5 vezes mais comum em mulheres que em homens e é mais prevalente em pacientes abaixo de 50 anos (ACG, 2009). Estima-se que o distúrbio seja três vezes mais comum entre as mulheres Ocidentais, embora não se saiba se esta incidência seja verdadeira ou simplesmente reflita o fato de que pacientes do sexo feminino tendem a procurar assistência médica mais frequentemente (Saito et al., 2002).

No Brasil, o Consenso Nacional de SII, realizado no ano 2000, analisou os dados obtidos em 2.249 pacientes, por meio de consultas a 4.872 gastroenterologistas, 16.529 generalistas e 552 coloproctologistas de todo o país. O consenso revelou o predomínio no sexo feminino (58,6%) e média de idade de 44,2 anos, com variação de 12 a 89 anos (Comitê Executivo Brasileiro, 2000; Barclay, 2002). Em estudo com base populacional recentemente realizado no Brasil, utilizando os critérios de Roma II, reanalisados posteriormente pelo critério de Roma III, foi detectada prevalência de 24,7% de indivíduos com SII (Sander et al., 2008).

A fisiopatologia da SII é complexa, pois os sinais e sintomas não têm

um substrato orgânico para justificá-los. Do ponto de vista qualitativo, até o momento não foi detectada qualquer alteração motora no intestino delgado ou no cólon que seja patognomônica da SII. Por outro lado, alterações sensoriais viscerais e não somáticas são observadas nessa população de pacientes (Thompson et al., 1999; Zhou; Verne, 2011).

Os sintomas da disfunção intestinal são derivados da combinação de vários fatores fisiopatológicos, tais como: resposta motora intestinal exacerbada, mudança na hipersensibilidade visceral e alterações na atividade inflamatória da mucosa e nas interações entre o sistema nervoso central e entérico, além de desequilíbrio na microbiota intestinal (disbiose) (Pimentel et al., 2000; Drossmann, 2006; Khan; Chang, 2011; Zhou; Verne, 2011).

Vale ressaltar que pacientes com SII apresentam hiperatividade da área anterior do giro cíngulo cerebral, conferindo ao paciente um estado de "hiperatividade cerebral", com resposta anormal frente aos estímulos intestinais- ainda que fisiológicos- e resposta dolorosa diante de estímulos que habitualmente não causam dor (alodinia) (Mertz et al., 2000; Mayer et al., 2006; Francesconi et al., 2008).

Os critérios para o diagnóstico da SII atualmente sugeridos compõem os chamados critérios de Roma III (Longstreth et al., 2006; Drossman, 2006). Os critérios de Roma têm sido desenvolvidos para promover uniformidade na seleção de pacientes com desordens funcionais do TGI, como a SII. Nos últimos anos, a aplicação do critério de Roma na prática clínica tem sido mundialmente encorajada (Cash; Chey, 2005).

Para a diferenciação entre doença funcional e doença orgânica, devemos considerar os sintomas ditos de alarme, que apontam para o diagnóstico de doença orgânica e não funcional, que são: idade acima de 50 anos, sintomas noturnos, diarreia ou constipação refratária, sangramento retal, anemia, hipoalbuminemia, emagrecimento, febre, alterações no exame físico com presença de tumoração palpável, antecedentes familiares de doença inflamatória intestinal e/ou neoplasia de cólon (Camilleri et al., 2002; Talley; Spiller, 2002).

Assim, recomenda-se que o diagnóstico da SII seja realizado sob parâmetros clínicos, com o mínimo de exames complementares. Entretanto, diante de sinais de alarme, o diagnóstico deve ser feito após exclusão de doenças orgânicas, o que exigirá a realização de maior número de exames complementares, particularmente endoscópicos (ACG, 2009).

1.1 Abordagem dietética na síndrome do intestino irritável

Estudos sobre intolerância alimentar na SII revelam que até 70% dos pacientes podem referir que algum tipo de alimento exacerba seus sintomas (ACG, 2009; Khan; Chang, 2010). Em uma pesquisa envolvendo mais de 1.200 pacientes com SII sobre as mudanças dietéticas que aliviaram os sintomas, 69% disseram que os sintomas diminuíram ou melhoraram ao comerem pequenas refeições; semelhantemente, 64% melhoraram com a redução de alimentos gordurosos; 58% com o incremento de fibras na dieta; 54% com a redução de leite e derivados; 43% com a diminuição na ingestão de carboidratos; 41% com redução de cafeína; 27% com menor ingestão de álcool e 21% após evitar ingestão de alimentos com alto teor proteico como carne vermelha (Sperber et al., 1999; Khan; Chang, 2010).

Em todos os níveis de atendimento (primário, secundário e terciário), deve-se orientar o paciente com relação à dieta. Segundo o Roma III, os pacientes devem evitar dietas nutricionalmente desbalanceadas e fazer refeições em intervalos regulares e sem pressa (Drossman, 2006).

Criteriosamente, não há “recomendações milagrosas” nutricionais para serem aplicadas no tratamento da SII. Mas, deve-se dar especial atenção para ajustes individualizados, levando-se em conta o tipo de queixa e o tipo de alimento que deflagra os sintomas (Willian et al., 2009). Nesse sentido, os componentes dos alimentos mais referidos pelos pacientes com SII como exacerbadores de sintomas são as gorduras, leite e derivados, alimentos que aumentam a produção de gases intestinais (ex., couve, feijão), açúcares como a frutose e o sorbitol e outros agentes (ex., álcool, cafeína, fumo, chocolate, tomate, menta, bebidas gasosas, goma de mascar

etc) (Drossmann; Thompson, 1992; Drossman et al., 1994; Khan; Chang, 2010).

1.2 Intolerância à lactose

A lactose, um dissacarídeo composto por glicose e galactose, é um carboidrato exclusivamente encontrado no leite de mamíferos. A absorção da lactose depende da atividade da enzima lactase-polimerase (enzima lactase-florizina hidrolase da família 1 das glicosil-hidrolases) (Lomer et al., 2008; Mattar; Mazo, 2010) presente na borda em escova do intestino delgado e que hidrolisa a lactose até glicose e galactose, que são então absorvidas por sistema transportador ativo específico presente na membrana dos enterócitos, o chamado co-transportador de sódio e glicose/galactose (SGLT1) (ACG, 2009; Damião et al., 2011). A glicose entra para o “pool” de glicose do intestino e a galactose é metabolizada no fígado para ser convertida em glicose. A galactose também pode ser metabolizada nos eritrócitos e eliminada na urina. A concentração de lactase na mucosa intestinal varia, com atividade no duodeno 40% menor do que no jejuno (Mattar; Mazo, 2010 **).**

A enzima lactase pode estar ausente (alactasia, congênita), condição esta herdada e extremamente grave, com sérias repercussões para o paciente recém-nascido, que vai requerer alternativas ao leite materno (Mattar; Mazo, 2010).

A hipolactasia primária, uma condição autossômica recessiva, mais comum em adultos, ocorre pelo declínio fisiológico da atividade da lactase nas células intestinais. Após o desmame, ocorre redução geneticamente programada e irreversível da atividade da lactase na maioria das populações do mundo, por mecanismo ainda desconhecido, que resulta em má digestão primária da lactose (Mattar; Mazo, 2010).

A hipolactasia pode ser também de origem secundária a doenças que causem dano na borda em escova da mucosa do intestino delgado ou que aumentem significativamente o trânsito intestinal. As causas podem ser

divididas em três grandes grupos: a) doenças do intestino delgado como nas enterites infecciosas, giardíase, doença celíaca, doença inflamatória intestinal (doença de Crohn); b) causas iatrogênicas como enterites induzidas por drogas ou radiação; c) doenças sistêmicas como a síndrome carcinoide, fibrose cística, gastropatia diabética, kwashiorkor e síndrome de Zollinger-Ellison. Na hipolactasia secundária, a maioria dos casos apresenta deficiência temporária ou parcial de lactase, a depender do dano causado à mucosa, e os sintomas gastrintestinais assemelham-se aos da primária (Ojetti et al., 2005; ACG, 2009; Lomer et al., 2008).

A má digestão de lactose – por deficiência de lactase – representa uma causa bem conhecida de desordem intestinal e pode manifestar-se com diarreia, flatulência, distensão e dor abdominal, condição esta denominada intolerância à lactose (Mattar; Mazo, 2010). Esses sintomas ocorrem pelo fato da lactose não ser hidrolisada e devidamente absorvida no intestino delgado, passando rapidamente para o cólon. No cólon, a lactose é convertida em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), gás carbônico e gás hidrogênio pelas bactérias da microbiota intestinal, com geração de acetato, butirato e propionato (Mattar; Mazo, 2010). Os AGCC são absorvidos pela mucosa colônica, processo no qual o organismo procura recuperar a lactose mal absorvida para utilização energética. Os gases, após absorção intestinal, são expirados pelo pulmão, servindo como ferramenta diagnóstica. Esta fermentação da lactose pela flora bacteriana leva ao aumento do trânsito intestinal e da pressão intracolônica, podendo ocasionar dor e sensação de estufamento no abdome. A acidificação do conteúdo colônico e o aumento da carga osmótica no íleo e cólon resultantes da lactose não absorvida levam à grande secreção de eletrólitos e fluidos, além do aumento do trânsito intestinal, resultando em fezes amolecidas e diarreicas (Mattar; Mazo, 2010).

Assim, um teste para avaliação da digestão de lactose está indicado em pacientes que relatam esses sintomas após a ingestão de lactose (presente no leite e derivados). Entretanto, a má digestão desse açúcar não necessariamente resulta em sintomas de intolerância pois os sintomas

dependem da quantidade de lactose ingerida e da reserva de lactase presente. De fato, boa parte dos que apresentam comprovada má digestão de lactose, suportam a ingestão de até 6-12g de lactose equivalentes a (120-240 mL de leite) sem desenvolver sintomas (Johnson et al., 1993; Hertzler et al., 1996; Hertzler; Savaiano, 1996; Hovde; Farup, 2009). Por outro lado, estima-se que 30 a 50% dos que não digerem lactose sejam também intolerantes, ou seja, desenvolvem sintomas (Satta et al., 2009). Além da quantidade de lactose ingerida e da reserva de lactase, acima citadas, essa grande variabilidade de manifestações clinicas entre os indivíduos com má digestão de lactose pode dever-se ao tipo de alimento com o qual a lactose é ingerida, à osmolaridade e conteúdo de gordura, ao esvaziamento gástrico, à sensibilidade à distensão abdominal produzida pela carga osmótica da lactose não hidrolisada no intestino delgado superior, ao trânsito intestinal e à resposta do cólon à carga de carboidrato. De uma maneira geral, os alimentos com alta osmolaridade e ricos em gordura diminuem o esvaziamento gástrico e reduzem a gravidade dos sintomas induzidos pela lactose. Para alguns autores, a microbiota intestinal poderia se adaptar ao aumento crônico da lactose na dieta, reduzindo a incidência e intensidade dos sintomas após carga do carboidrato, porém a melhora dos sintomas pode ocorrer independente da adaptação bacteriana (Mattar; Mazo, 2010).

Diferentes métodos têm sido utilizados para diagnosticar a má digestão de lactose. O teste respiratório (TR) do hidrogênio expirado (H2) representa um teste indireto para a má digestão de lactose e é comumente considerado um método confiável, de baixo custo e com a vantagem de ser não invasivo (Hamilton, 1998; Lomer et al., 2008; Hovde; Farup, 2009; Satta et al., 2009).

O teste respiratório consiste na habilidade da bactéria intestinal em metabolizar vários substratos de carboidratos, produzindo hidrogênio e/ou metano (CH4) que são então mensurados no ar exalado (Satta et al*.,* 2009).

Com base na revisão de vários estudos, verifica-se que o TR (H2 e/ou CH4) demonstra boa sensibilidade e especificidade (> 80-90%) quando se utiliza um “cut-off” < 20 ppm (Metz et al., 1975; Newcomer et al., 1975; Hiele

et al., 1988; Szilagyi et al., 2007; Hovde; Farup, 2009; Satta et al., 2009). Por essas razões, após 30 anos da sua primeira utilização, o teste respiratório é considerado mais eficiente do que a história clínica (sintomas deflagrados após ingestão de 25-50g lactose) e do que o teste de elevação da glicemia pós-ingestão de 25-50g de lactose e pode ser recomendado tanto para crianças quanto para adultos com suspeita de má digestão e intolerância à lactose (Satta et al., 2009; Hovde; Farup, 2009).

Em aproximadamente 20% dos pacientes com má digestão de lactose a excreção de hidrogênio (H2) não ocorre (resultado falso negativo pelo teste respiratório tradicional de hidrogênio) (Lomer et al., 2008; Hovde; Farup, 2009). Isto acontece em virtude da predominância de população de bactérias que produzem metano (CH4) no intestino, as quais utilizam o hidrogênio para reduzir o dióxido de carbono em metano. Falso negativo também pode ocorrer como resultado do uso de antibióticos (Lomer et al., 2008).

Em situações em que há discordância entre os sintomas e o teste respiratório, pode-se lançar mão do teste genético. O teste genético analisa o singular polimorfismo do nucleotídeo C/T-13910 presente no gene da lactase que se localiza no cromossomo 2q21 (Mattar; Mazo, 2010). Este polimorfismo associa-se com a *não persistência de lactase* (Mattar et al., 2008; Mattar; Mazo, 2010).

No caso de pacientes com uma microbiota intestinal predominantemente metanogênica, o teste genético pode definir se o exame tem a possibilidade de ser falso negativo, pois há casos em que o paciente apresenta genótipo de hipolactasia (lactase não persistente = genótipo CC) e teste negativo de hidrogênio (H2) e reproduz os seus sintomas após a ingestão da lactose, principalmente aqueles sintomas que se iniciam até 5 horas após a ingestão da lactose e que perduram por mais de 2 horas (Mattar et al., 2008; Hovde; Farup, 2009).

Segundo Mattar et al. (2008), o teste respiratório, em nosso meio, quando positivo, geralmente associa-se com sintomas de intolerância à lactose. Além disso, foi observada boa correlação entre o teste genético de

não persistência da lactase e o teste respiratório do hidrogênio (H2) (Mattar et al., 2008). A prevalência da má digestão de lactose (tipicamente diagnosticada pelo teste respiratório) é sobremaneira variável de acordo com a origem étnica (Lomer et al., 2008). Os estudos epidemiológicos mostram que as populações que nos seus primórdios dependiam mais da pecuária do que da agricultura e eram grandes consumidoras de leite e laticínios em geral, apresentam menor prevalência de intolerância à lactose em relação àquelas que dependiam mais da agricultura para sobreviver, conforme está apresentado na Tabela 1 (Mattar; Mazo, 2010)**.** No mundo Ocidental, de maneira geral, a intolerância à lactose é estimada em cerca de 25%, com variação de 5 a 50% (Scrimshaw; Murray, 1988; Bourlioux et al., 2005).

Tabela 1 - Porcentagem de intolerantes à lactose de acordo com a etnia e região (Vesa et al., 2000; Farup et al., 2004; Almon et al., 2007; Lomer et al, 2008; Hoyde; Farup, 2009; Mattar; Mazo, 2010)

% DE INTOLERANTES À LACTOSE NA POPULAÇÃO EM GERAL	
REGIÃO	**% DE INTOLERANTES**
Norte da Europa, América do Norte e Austrália	5%
Escandinávia	2-8%
Finlândia e Norte da França	17%
América do Sul, África e Ásia	40-50%
Alguns países da Ásia (ex.: China, Japão)	cerca de 100%

1.3 Intolerância à lactose e síndrome do intestino irritável (SII)

Hamm et al., em 1999, observaram através do teste respiratório de hidrogênio (H2) que 23% dos pacientes (256/1.122) com SII demonstraram digestão inadequada de lactose após a ingestão de 25g de lactose. Uma vez que a resposta a uma dieta de restrição de lactose não foi investigada, Cash e Chey (2005) afirmaram que era impossível determinar quantos desses pacientes realmente tiveram sintomas no TGI pela má digestão da lactose.

Em outro estudo, 186 pacientes com SII foram avaliados através do teste respiratório de hidrogênio expirado (50g de lactose) (Tolliver et al., 1994). Os pesquisadores verificaram, nesse estudo de coorte, prevalência de má digestão de lactose de 25,8% (48/186), similar à frequência observada no estudo anterior de Hamm et al. (1999) acima descrito. Em publicação posterior, com três anos de seguimento, os mesmos autores demonstraram que os mesmos pacientes diagnosticados com má digestão de lactose não diferiram em seus sintomas gastrintestinais quando comparados com os pacientes sem a evidência de má digestão de lactose (Tolliver et al., 1996; Cash; Chey, 2005). Novamente, os efeitos de dieta isenta de lactose não foram investigados.

Em contraste com esses achados, Bohmer e Tuynman (2001) constataram uma melhora significativa nos sintomas da SII e redução de 75% na utilização dos serviços de saúde nos pacientes com diagnóstico de SII e com má digestão de lactose, detectada por teste respiratório de hidrogênio (50 g de lactose), através da intervenção dietética de restrição de lactose.

Vesa et al. (1998), por outro lado, concluíram que a má digestão de lactose não parece ter importância na gênese dos sintomas na SII, uma vez que a porcentagem de indivíduos com má digestão de lactose foi a mesma nos grupos com e sem diagnóstico de SII (24% em cada grupo). Os autores, no entanto, não avaliaram o efeito da dieta sem lactose nos dois grupos.

Uma revisão sistemática que levou em conta os resultados de sete estudos que envolveram um total de 2.149 pacientes com SII, revelou que a prevalência de má digestão de lactose baseada no teste respiratório foi de cerca de 35% (95% CI = 17-56%). A má digestão de lactose foi mais prevalente em pacientes com SII do que nos controles. Infelizmente, esta pesquisa sugere apenas a associação, mas não prova uma relação causal entre a má digestão de lactose e os sintomas da SII. Contudo, vale notar que os pacientes com SII apresentam anormalidades na motilidade colônica e na sensibilidade visceral e que, provavelmente, as consequências clínicas da má digestão da lactose talvez sejam mais intensamente sentidas pelos

pacientes com SII do que pelos controles (ACG, 2009).

Por esse motivo, o *American College of Gastroenterology* (ACG) sugere que questionamentos sejam feitos aos pacientes a respeito da relação da ingestão de lactose com os seus sintomas da SII. Após cuidadoso histórico e criteriosa revisão do diário alimentar, se houver alguma evidência de intolerância à lactose, o teste de hidrogênio respiratório deve ser considerado (Saad; Chey, 2007; ACG, 2009). Esta conduta, todavia, não é encorajada por outros autores, que acreditam que a dieta de exclusão de lactose raramente melhora os sintomas dos pacientes com SII e má digestão de lactose (ACG, 2009).

Por outro lado, Goldstein et al. (2000) relataram elevada frequência de má absorção de açúcares como lactose, sorbitol e frutose em um grupo de indivíduos com diagnóstico de SII segundo o critério de Roma III. A dieta de restrição dos açúcares estudados promoveu melhora substancial dos sintomas em cerca da metade dos pacientes com má digestão/absorção de um dos açúcares. Os autores, com base nos seus achados, concluíram que a restrição dietética deveria ser devidamente implementada nesses casos antes do tratamento medicamentoso direcionado à SII.

Diante dessas controvérsias, julgamos ser de grande valia o estudo dos efeitos de uma dieta com restrição de lactose em pacientes com SII, com ou sem teste positivo para má digestão de lactose (teste respiratório com H2). Os resultados desse trabalho contribuirão para o esclarecimento da necessidade ou não de pesquisa rotineira de má digestão de lactose em pacientes com diagnóstico de SII, bem como da eficácia da dieta sem lactose nesses pacientes, independentemente do resultado do teste de digestão da lactose.

2 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivos:

1. Avaliar a frequência de “teste respiratório de hidrogênio anormal” (teste respiratório considerado positivo, ou seja, pacientes com má digestão de lactose) na população de pacientes que preencheram critérios para o diagnóstico de SII;

2. Avaliar a frequência de pacientes que referiram intolerância ao leite e derivados na população com SII e sua relação com o resultado do teste respiratório de hidrogênio (positivo ou negativo);

3. Avaliar a presença de sintomas referidos em cada grupo de pacientes com SII (com teste respiratório positivo ou teste respiratório negativo) durante o teste respiratório de hidrogênio e o grau de intensidade dos sintomas;

4. Avaliar os efeitos da dieta isenta de lactose em pacientes que preencheram critérios para o diagnóstico de SII, com ou sem teste respiratório de hidrogênio positivo para má digestão de lactose.

3 CAUSUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foram recrutados 80 pacientes com diagnóstico de SII de acordo com os critérios de Roma III (Longstreth et al., 2006; Drossman, 2006) provenientes do Ambulatório de SII (A2MG 0001) do Grupo de Doenças Intestinais do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Quarenta e sete pacientes compuseram o Grupo A, com teste respiratório de hidrogênio positivo para má digestão de lactose e 33 pacientes o Grupo B, com teste respiratório de hidrogênio negativo para má digestão de lactose (teste normal, pacientes sem má digestão de lactose).

O número de pacientes no presente estado foi calculado a partir da análise do trabalho de Böhmer e Tuynman (2001), em que pacientes com SII e com teste de má digestão de lactose negativo (normal) apresentaram valor de escore total de 13,1 no período pré-intervenção da dieta de restrição de lactose; os pacientes com o teste de má digestão de lactose positivo tiveram média de sintomas pré-dieta de 13,6. Depois de três semanas de intervenção nutricional as médias diminuíram, respectivamente, para 11,6 e 7,3. Com base nesses dados e considerando metade da amplitude dada como o desvio padrão e o interesse em ver se essas reduções são diferentes ou não, calculamos o tamanho amostral para o teste de Wilcoxon, com erro do tipo 1 de 5% e poder do teste de 95%, alocando igualmente nos grupos, e obtivemos o tamanho amostral de 21 pacientes em cada grupo. Desta forma, decidimos por tamanho de amostra de 35-40 pacientes em cada grupo, computando perda da ordem de 20-30%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP (Anexo A) e foi obtido consentimento informado de todos os pacientes estudados (Anexo B).

3.2 Critérios de inclusão

Foram selecionados para o estudo pacientes com SII que não apresentassem qualquer doença orgânica, sistêmica ou metabólica que pudesse explicar os sintomas e que estivessem de acordo com os seguintes critérios:

- participação voluntária no estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) antes dos procedimentos específicos do protocolo;
- idade igual ou superior a 18 anos e igual ou inferior a 65 anos;
- adultos de ambos os sexos e de qualquer raça;
- em tratamento ambulatorial;
- com diagnóstico de SII de acordo com os critérios diagnósticos de Roma III em qualquer de suas variedades ou subtipos (constipação, diarreia, misto e sem classificação) (Longstreth et al., 2006).
- capazes de seguir orientação nutricional durante todo o estudo;
- com boa condição de saúde, exceto pelos sintomas da SII;
- com capacidade de seguir as instruções do protocolo;
- com condições de compreender e manter aderência ao tratamento.

3.3 Critérios de exclusão

3.3.1 *Doenças gastrintestinais e/ou concomitantes*

- Com antecedentes de retocolite ulcerativa ou doença de Crohn, má formação do tubo digestivo, obstrução intestinal, doença celíaca (resultado positivo nos exames sorológicos e/ou biopsia duodenal compatível);
- com suspeita ou presença de estenose anorretal, doença diverticular complicada, doença anorretal clinicamente relevante;
- com presença de agentes patológicos no exame de fezes

considerados relevantes pelo investigador;

- com alterações clinicamente significativas de parâmetros laboratoriais consideradas relevantes pelo investigador;
- com qualquer anormalidade relevante detectada na anamnese, exame físico, laboratorial ou exame de imagem, que comprometesse o sistema digestivo tais como hipotireoidismo, hipertiroidismo, diabetes descompensado, etc.;
- com doenças sistêmicas graves concomitantes (câncer, etc.);
- com transtornos psiquiátricos ou neurológicos graves;
- outras patologias que o desqualificasse, a critério médico;
- história de uso abusivo de bebidas alcoólicas e/ou de drogas ilícitas ou medicamentos (ver abaixo) nos últimos seis meses.

3.3.2 *Medicações concomitantes*

- Pacientes que, por decisão do médico, necessitaram, durante o estudo, de medicação antidiarreica (loperamida), antiespasmódica (ex.: diciclomina, hioscina, mebeverina, derivados da beladona) ou de procinéticos (domperidona, metoclopramida, cisaprida) por mais de três dias consecutivos ou não em cada período semanal de tratamento, ou seja, entre V0 e V1, V1 e V2, V2 e V3 e V3 e V4, foram excluídos do estudo;
- não foi permitido o uso de antibióticos e/ou antiparasitários durante a pesquisa bem como medicação psicotrópica.

3.3.3 *Outros critérios de exclusão*

- Os que necessitaram de internação hospitalar;
- participação em outro estudo clínico nos últimos 30 dias;
- pacientes incapazes de desenvolver uma boa aderência ao tratamento ou com impossibilidade de realizar retornos regulares às consultas.

3.4 Inquérito dietético

Todos os pacientes relataram seu consumo alimentar nas 24 horas (Recordatório de 24h – R24h) que precederam a visita inicial (V0) (pré-dieta). Os dados sobre a alimentação dos pacientes foram detalhadamente colhidos, incluindo os tipos de alimentos consumidos. Tais medidas foram úteis para a análise dietética, além de servir para avaliação da quantidade de lactose ingerida.

3.5 Anamnese, exame físico geral

No início do estudo, a história clínica e cirúrgica foi obtida além do exame físico geral. Os dados foram registrados e utilizados para a seleção dos pacientes (ver critérios de inclusão e exclusão).

3.6 Avaliação da forma e da consistência das fezes

A Escala de Avaliação de Fezes de Bristol (Anexo C) foi utilizada para determinação do tipo de defecação (forma e consistência das fezes) e refletiu o mais frequente nos últimos sete dias prévios a cada consulta. Apenas uma opção podia ser assinalada (Lewis; Heaton, 1997).

3.7 Teste respiratório de hidrogênio (H2)

O teste respiratório de hidrogênio (H2) foi realizado de acordo com a metodologia padronizada no Hospital das Clínicas da FMUSP (Bernardes-Silva et al., 2007; Mattar et al., 2008).

Os pacientes foram orientados da seguinte maneira para realização do exame:

1) não consumir antibióticos e/ou probióticos 30 dias antes do teste;

2) no dia anterior ao teste foi prescrita dieta antifermentativa;

3) evitar consumo de alimentos 12 horas antes do teste (consumo de

água permitido);

4) no dia do teste não fumar ou desempenhar atividade física.

Após jejum noturno, amostras de ar alveolar final/ capacidade residual funcional/ ar expelido após expiração forçada foram coletadas através de uma seringa de 30 mL conectada por uma válvula de três vias em um bocal conectado a uma bolsa. Os resultados foram registrados como a concentração basal antes da ingestão de lactose e 60, 90, 120, 150 e 180 min. após uma carga oral de 25 g de lactose em 250 mL de água. A concentração de H2 expirado (20 mL de ar exalado) foi imediatamente medida, em partes por milhão (ppm), utilizando-se cromatografia gasosa (CM2 modelo, Quintron Instrument Company, Milwau kee, WI, EUA). A excreção de H2 durante o ensaio foi quantificada como a área sob a curva (AUC) e expressa em ppm x min. Má absorção de lactose foi definida como um aumento na concentração de H2 de pelo menos 20 ppm acima do nível basal.

3.8 Escore de sintomas durante o teste respiratório de hidrogênio (H2)

Os seguintes sintomas foram anotados durante a realização do teste respiratório de acordo com Bernardes-Silva et al. (2007):

1. dor abdominal;
2. desconforto abdominal;
3. distensão abdominal;
4. flatulência;
5. diarreia;
6. borborigmos;
7. eructações;

Os sintomas/sinais foram quantificados da seguinte forma:

- sem sintomas/sinais = 0;
- sintomas/sinais de intensidade leve = 1;
- sintomas/sinais de intensidade moderada = 2;
- sintomas/sinais intensos = 3;

A pontuação total de sintomas variou de 0 a 21 (7 sintomas/sinais analisados).

3.9 Aplicação da dieta de restrição de lactose

Todos os pacientes, independentemente do resultado do teste respiratório, receberam orientação dietética de restrição de lactose (dieta isenta de lactose) (Anexo D). Os pacientes foram orientados a seguir a dieta por quatro semanas.

3.10 Avaliação da intensidade dos sintomas e sinais da SII

A intensidade dos sintomas e sinais da SII foi avaliada com base no mais frequente nos últimos sete dias prévios a cada visita. Para quantificação da intensidade dos sintomas/sinais foi aplicado um sistema de pontuação (Bohmer; Tuynman, 2001), a saber:

- 0 = ausência de sintomas/sinais;
- 1 = sintomas/sinais de intensidade leve;
- 2 = sintomas/sinais de intensidade moderada;
- 3 = sintomas/sinais de grave intensidade ou insuportáveis.

Foram considerados os seguintes sintomas/sinais (para cada sintoma/sinal foi aplicado o escore de pontuação acima descrito):

1. dor abdominal;
2. desconforto abdominal;
3. distensão abdominal (“estufamento”);
4. dificuldade (força) para evacuar;
5. urgência para evacuar;
6. sensação de evacuação incompleta;
7. eliminação de muco (“catarro”);
8. eliminação de gases;
9. diarreia ou constipação;
10. escore geral.

Para cada sinal/sintoma a pontuação variou de 0 a 3 e o escore geral máximo possível foi de 27 (9 itens analisados) (Anexo E).

Só fizeram parte do estudo, os pacientes que inicialmente referiram pelo menos dois dos nove sinais/sintomas analisados (Bohmer; Tuynman, 2001).

3.11 Avaliação global do tratamento pelo paciente ou Avaliação Final Global (AFG)

A AFG pelo paciente levou em consideração a situação inicial (basal) e final, pós-intervenção (após quatro semanas):

- 0 – sem melhora alguma pós-intervenção;
- 1 – discreta melhora pós-intervenção;
- 2 – melhora substancial pós-intervenção;
- 3 – melhora completa pós-intervenção.

3.12 Aderência à dieta sem lactose

A aderência à dieta sem lactose foi monitorada através de telefonemas semanais (uma vez/semana) da investigadora. Considerou-se aderência satisfatória quando a dieta foi seguida em pelo menos 80% dos dias de estudo.

3.13 Resumo das etapas do trabalho

A Tabela 2 sumariza as datas das avaliações e os procedimentos que foram realizados no decorrer do estudo.

Tabela 2 - Sumário das avaliações e procedimentos realizados durante o estudo

Visitas	V0	V1	V2	V3	V4
Dias	Visita de Seleção	7 dias de V0	15 dias de V0	21 dias de V0	30 dias de V0
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	♦				
Critérios de Inclusão e Exclusão	♦				
Aplicação da dieta de restrição de lactose	♦				
Avaliação dos sintomas e sinais da SII	♦	♦	♦	♦	♦
Solicitação do Teste Respiratório de H2	♦				
Avaliação Global do Tratamento pelo Paciente					♦

3.14 Análise dos resultados

A análise dos dados foi feita com o pacote estatístico *SPSS* (*Statistical Package for Social Sciences*) *for Windows* versão 15.0 e pelo Microsoft Excel 2007. Todos os testes foram realizados assumindo-se nível de significância $\alpha = 5\%$.

Inicialmente foram obtidas as estatísticas descritivas das variáveis em estudo. Os resultados das variáveis quantitativas foram apresentados em termos de média e desvio padrão (DP) e as variáveis qualitativas em termos de frequência e percentual.

As comparações dos escores dos sintomas e totais entre os grupos com teste respiratório de hidrogênio (T-HIDRO) positivo e negativo foram realizadas através da ANOVA (análise de variância) para dois fatores não paramétricos de dados ordinais com medidas repetidas entre as várias semanas, considerando-se o grupo T-HIDRO como fator entre indivíduos e o tempo como fator intraindivíduo.

Para todas as análises, em caso de diferença significativa do tempo e interação, as diferenças foram identificadas através de teste *post-hoc* definido através de contrastes ortogonais. Os grupos T-HIDRO negativo e positivo foram comparados em cada tempo do estudo através do teste não

paramétrico de Mann-Whitney (Mann; Whitney,1947).

O escore total dos sintomas foi comparado antes da dieta (V0) e após a dieta (V4) através do teste não paramétrico de Wilcoxon. O teste foi realizado para todos os indivíduos e também separando-os entre os grupos T-HIDRO positivo e negativo.

Todos os escores foram avaliados através de testes não paramétricos, pois os mesmos apresentaram respostas ordinais, não sendo possível, assim, a utilização de testes paramétricos.

A relação entre o grau de melhora (escore bruto do AFG) com a queda na intensidade de sintomas (numero de sintomas em V0 – número de sintomas em V4) foi verificada através do coeficiente de correlação de Spearman (1904).

Os percentuais do gênero e da etnia dos pacientes foram comparados entre os grupos T-HIDRO negativo e positivo pelo teste qui-quadrado de Pearson e a idade pelo teste “t” não pareado.

4 RESULTADOS

4.1 Descrição da amostra, prevalência de má digestão de lactose na população com síndrome do intestino irritável (SII) e de queixa de intolerância ao leite e derivados

Fizeram parte do presente estudo 80 pacientes com diagnóstico de SII, sendo 33 pacientes (41,25%) com teste respiratório do hidrogênio anormal ou positivo, ou seja, pacientes com má digestão de lactose, e 47 pacientes (58,75%) sem evidência de má digestão de lactose (teste respiratório considerado negativo ou normal).

Setenta pacientes foram do sexo feminino, sendo 39/47 (83,00%) com teste respiratório negativo e 31/33 (93,90%) com teste respiratório positivo. Quanto aos homens (n = 10), 8/47 (17,00%) pertenciam ao grupo sem evidência de má digestão de lactose e 2/33 (6,10%) com má digestão de lactose (Tabela 3).

Quanto à idade, a média de idade dos pacientes foi de 52,62 anos. A média de idade do grupo sem evidência de má digestão de lactose foi de 51,72 anos e a do grupo com má digestão foi de 54,97 anos.

No que diz respeito à etnia, a população branca foi a que predominou, com 39/47 (83,00%) da população sem evidência de má digestão da lactose e 22/33 (66,70%) da população com má digestão, totalizando 61/80 (76,25%). Pardos e negros foram caracterizados em um grupo somente, sendo 8/47 (17,00%) sem evidência de má digestão de lactose e 11/33 (33,30%) com evidência de má digestão de lactose (total 19/80 = 23,75%).

Não houve diferença estatisticamente significante entre os gêneros, etnias e idade nos dois grupos avaliados (com e sem teste respiratório alterado) (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência (percentual) do gênero, etnia e média da idade segundo o grupo (n = 80)

		T-HIDRO negativo	T-HIDRO positivo	p
		n=47 (58,75%)	n=33 (41,25%)	0,112
	Feminino	39 (83,00%)	31 (93,90%)	0,144
Sexo	Masculino	8 (17,00%)	2 (6,10%)	
	Brancos	39 (83,00%)	22 (66,70%)	0,091
Etnia	Pardos/Negros	8 (17,00%)	11 (33,30%)	
Idade		51,72 (14,68)	54,97 (12,06)	0,299

n = número de pacientes; % - porcentagem de pacientes.
T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose).
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose).
Obs.: a média de idade do grupo como um todo foi de 52,62 (14,17).

Nos pacientes com SII e teste respiratório negativo a história pregressa de intolerância ao leite e derivados ocorreu em 12/40 pacientes (30,00%). No grupo de pacientes com SII e teste respiratório positivo (má digestão de lactose), a referência prévia à intolerância ao leite e derivados foi de 14/30 pacientes (46,66%). Apesar de uma tendência de maior percentual no grupo com teste respiratório positivo, esta diferença não foi significativa (P = 0,314).

Durante o teste respiratório de hidrogênio com 25g de lactose, 47 pacientes reproduziram seus sintomas do TGI em diferentes intensidades (58,75%; 47/80); 16/47 pacientes (34,00%) com teste respiratório negativo (sem evidência de má digestão de lactose) apresentaram sintomas gastrintestinais (ver lista de sintomas em Material e Métodos) e com escore médio (DP) de 5,25. No grupo de pacientes com SII e teste respiratório positivo (má digestão de lactose) os respectivos valores foram: 31/33 pacientes (94,00%) e escore médio de 10,55. Houve diferença estatisticamente significante entre as porcentagens de referência de sintomas entre os grupos (94,00% x 34,00%) com p < 0,001; houve também diferença estatisticamente significante entre os escores de intensidade dos sintomas durante o teste (10,55 x 5,25), com p = 0,006.

Quando analisamos o relato de melhora com dieta isenta de lactose, de acordo com a avaliação final global (AFG) nos grupos de pacientes com

SII, com e sem má digestão de lactose, observamos uma elevada porcentagem no grau de melhora em ambos os grupos sem diferença estatisticamente significativa (Tabela 4). Da mesma forma, a presença ou ausência de história pregressa de intolerância ao leite e derivados não interferiu na melhora com dieta isenta de lactose (Tabela 5).

No grupo de pacientes com teste respiratório de hidrogênio negativo, nos quais foi possível estabelecer nitidamente a relação entre ingestão de leite e derivados e desencadeamento de sintomas, anterior ao exame, 83,30% referiram melhora com a dieta isenta de lactose (Tabela 6). Entretanto, 60,70% dos pacientes com teste respiratório de hidrogênio negativo e que não apresentavam histórico de intolerância ao leite e derivados também referiram melhora após a dieta isenta de lactose (sem diferença estatisticamente significante, p = 0,314) (Tabela 6). Nos pacientes com teste respiratório de hidrogênio positivo para má digestão de lactose, 78,60% e 81,30% dos que referiam e não referiam previamente intolerância ao leite e derivados, respectivamente, foram beneficiados com a dieta isenta de lactose (Tabela 6).

Tabela 4 - Frequência e percentual dos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n = 33) e com SII e digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n = 47) de acordo com a avaliação final global (AFG) dos pacientes ao final das quatro semanas de dieta isenta de lactose

T-HIDRO	Sem melhora com dieta isenta de lactose (AFG=0)	Com melhora com dieta isenta de lactose (AFG=1,2 e 3)	p
Negativo	14/47 (29,78 %)	33 / 47 (70,21%)	
Positivo	7 / 33 (21,21%)	26/33 (78,79 %)	0,391
Geral	21 / 80 (26,25%)	59 / 80 (73,75%)	

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)
n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes
AFG – avaliação final global; 0 - sem melhora; 1 – melhora discreta; 2 – melhora substancial; 3 – melhora completa

Tabela 5 - Frequência e percentual dos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e relato de história pregressa de intolerância ao leite e derivados (n=70) de acordo com a avaliação final global (AFG) dos pacientes ao final das 4 semanas de dieta isenta de lactose

História pregressa de intolerância ao leite e derivados	Sem melhora com dieta isenta de lactose (AFG=0)	Com melhora com dieta isenta de lactose (AFG=1,2 e3)	p
Não	14 / 44 31,81%	30 / 44 68,18%	0,314
Sim	5/26 19,23%	21 / 26 80,76%	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes
AFG – avaliação final global; 0 - sem melhora; 1 – melhora discreta; 2 – melhora substancial; 3 – melhora completa

Tabela 6 - Frequência e percentual dos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e relato de história pregressa de intolerância ao leite e derivados (n=70) classificados com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n = 30) e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n = 40) de acordo com a avaliação final global (AFG) dos pacientes ao final das quatro semanas de dieta isenta de lactose

T-HIDRO	História pregressa de intolerância ao leite e derivados	Sem melhora com dieta isenta de lactose (AFG=0)	Com melhora com dieta isenta de lactose (AFG=1,2 e 3)	p
Negativo	não	11 (39,3%)	17 (60,70%)	0,314
Negativo	sim	2 (16,7%)	10 (83,3%)	
Positivo	não	3 (18,8%)	13 (81,30%)	
Positivo	sim	3 (21,4%)	11 (78,60%)	

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)
n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes
AFG – avaliação final global; 0 - sem melhora; 1 – melhora discreta; 2 – melhora substancial; 3 – melhora completa

A frequência do hábito intestinal anterior ao tratamento (fezes e frequência normais; diarreia; constipação; alternância entre diarreia e constipação) não influenciou o grau de melhora dos pacientes após dieta isenta de lactose (p = 0,423) (Tabela 7).

Tabela 7- Frequência dos hábitos intestinais (antes do tratamento) segundo o critério de melhora de acordo com a avaliação final global (AFG)

AFG	HÁBITO INTESTINAL				
	Normal	**Diarreia**	**Constipação**	**Alternância entre diarreia e constipação**	p
Sem melhora AFG = 0	13 (35,10%)	3 (23,10%)	4 (16,00%)	1 (20,00%)	0,423
Com melhora: AFG=1,2 e 3	24 (64,90%)	10 (76,90%)	21 (84,00%)	4 (80,00%)	
Total	37	13	25	5	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes
AFG – avaliação final global; 0 - sem melhora; 1 – melhora discreta; 2 – melhora substancial; 3 – melhora completa

4.2 Efeito da dieta isenta de lactose nos grupos com SII e má digestão de lactose versus com SII e digestão normal de lactose, por categoria de sintoma

Os escores dos vários sintomas entre os dois grupos de pacientes com SII (teste de hidrogênio positivo n = 33, e teste de hidrogênio negativo, n = 47), foram comparados entre as várias semanas durante o tratamento com dieta isenta de lactose (Tabelas 8-16).

4.2.1 Dor abdominal

No sintoma dor abdominal, houve melhora em ambos os grupos no decorrer das quatro semanas após instituição da dieta isenta de lactose, com melhora mais significativa da entrada (ou pré-dieta) até o final da semana 1 (período entre V0 e V1, p = 0,0002) (Anexo F). Não houve interação entre os grupos, sendo assim, ambos foram tratados pelo escore geral (linha verde da Figura 1). O escore do grupo negativo foi significativamente menor que o do grupo positivo somente na entrada (Tabela 8, Figura 1).

Tabela 8 - Média (± desvio padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n = 33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n = 47) e valores de "p" para a comparação dos escores para dor abdominal ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Visitas a cada sete dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)

Dor abdominal	T-HIDRO			Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)	p	
V0	1,74 (1,07)	2,09 (1,07)	0,039	1,89 (1,07)
V1	1,47 (1,08)	1,36 (1,03)	0,753	1,43 (1,05)
V2	1,32 (1,18)	1,36 (0,96)	0,588	1,36 (1,10)
V3	1,23 (1,16)	1,30 (1,10)	0,778	1,28 (1,14)
V4	1,02 (1,15)	1,36 (1,08)	0,302	1,19 (1,14)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)

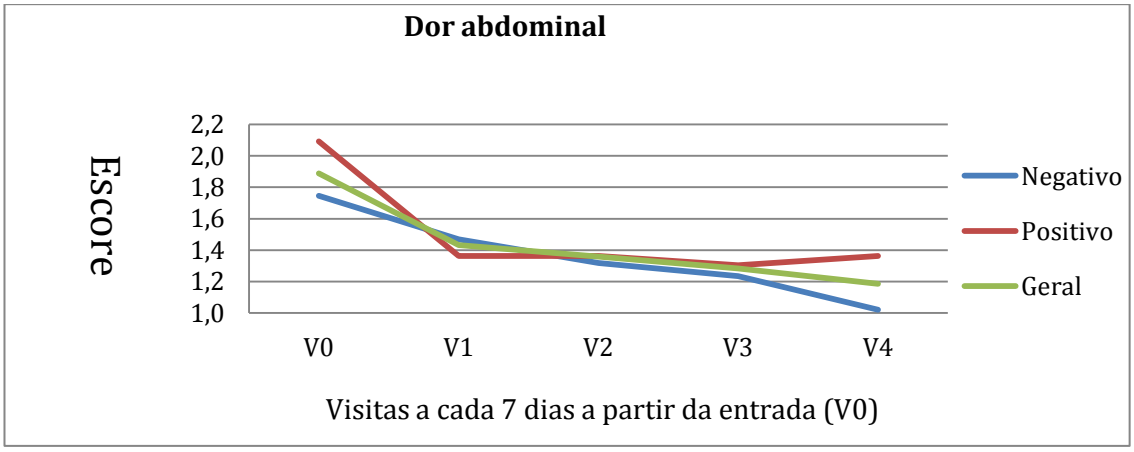

Figura 1. Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos com síndrome do intestino irritável e má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre a dor abdominal. Notar melhora do escore para dor abdominal em ambos os grupos (negativo= teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, p<0,05 nas comparações: V0xV1, V0xV2, V0xV3, V0xV4 e V1xV4. Detalhes das comparações estão no Anexo F

4.2.2 Desconforto abdominal

No sintoma desconforto abdominal, houve melhora em ambos os grupos no decorrer das quatro semanas após a dieta isenta de lactose, com melhora mais evidente da entrada para a semana 1 (p = 0,0002) (Anexo G). Não houve interação entre os grupos, assim, ambos foram tratados como escore geral (Tabela 9 e linha verde da Figura 1). Não houve diferença nos

escores entre os grupos em todos os tempos analisados (Tabela 9).

Tabela 9 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma de desconforto abdominal, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (quatro semanas). Visitas a cada sete dias (v1 a v4) a partir da entrada (v0).

Desconforto abdominal	T-HIDRO			Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)	p	
V0	1,89 (1,13)	1,91 (1,13)	0,959	1,91 (1,12)
V1	1,57 (1,17)	1,33 (1,05)	0,345	1,49 (1,13)
V2	1,23 (1,16)	1,36 (0,96)	0,445	1,31 (1,09)
V3	1,17 (1,17)	1,21 (1,19)	0,882	1,21 (1,18)
V4	1,11 (1,18)	1,21 (1,17)	0,626	1,17 (1,18)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)

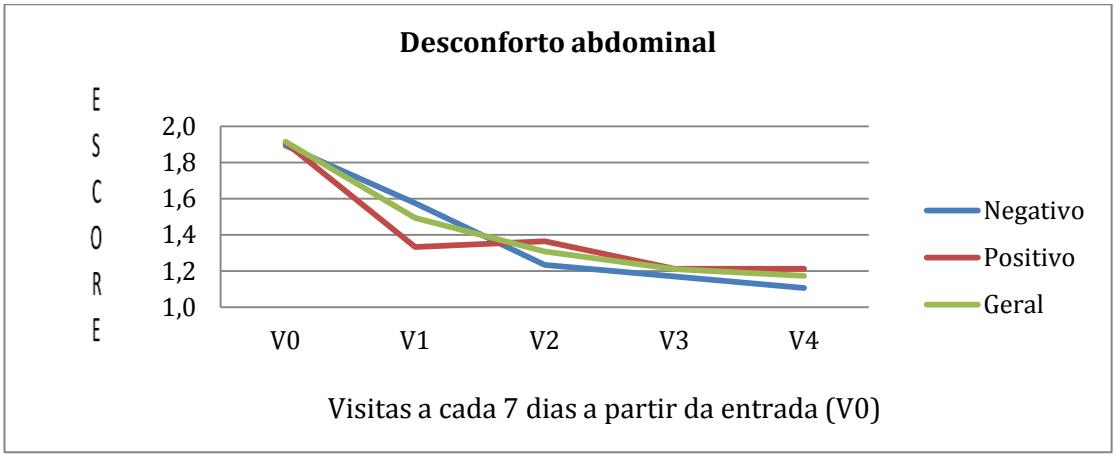

Figura 2 - Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de desconforto abdominal ao longo de quatro semanas de tratamento. Notar melhora do escore para desconforto abdominal em ambos os grupos (negativo = teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, p<0,05 nas comparações: V0 x V1, V0 x V2, V0 x V3, V0 x V4 e V1 x V4. Detalhes das comparações estão no Anexo G

4.2.3 Distensão abdominal

No sintoma distensão abdominal, houve melhora em ambos os grupos com SII no decorrer das quatro semanas com a dieta isenta de lactose, com melhora mais expressiva da entrada para a semana 1 (p < 0,001) (Anexo H).

Não houve interação entre os grupos e ambos foram tratados como escore geral (Tabela 10, Figura 3). O escore do grupo negativo foi significativamente menor que o do grupo positivo somente na entrada (Tabela 10).

Tabela 10 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma de distensão abdominal, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (quatro semanas). Visitas a cada sete dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)

Distensão abdominal	T-HIDRO			Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)	p	
V0	1,64 (1,22)	2,18 (1,16)	0,039	1,85 (1,22)
V1	1,34 (1,18)	1,42 (1,15)	0,753	1,37 (1,16)
V2	1,30 (1,20)	1,39 (1,03)	0,588	1,36 (1,13)
V3	1,17 (1,19)	1,24 (1,23)	0,778	1,22 (1,20)
V4	1,02 (1,13)	1,27 (1,18)	0,302	1,15 (1,16)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)

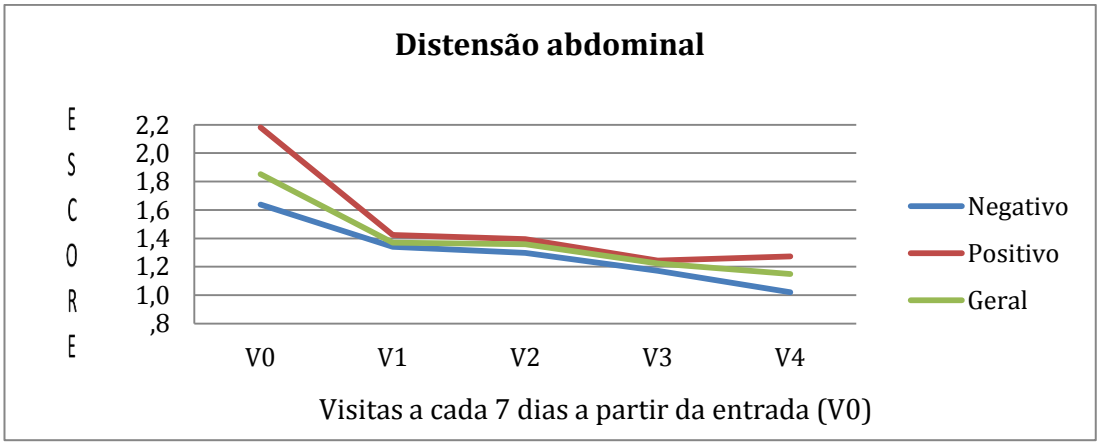

Figura 3. Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de distensão abdominal ao longo de quatro semanas de tratamento. Notar melhora do escore para distensão abdominal em ambos os grupos (negativo = teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, $p<0,05$ nas comparações: V0 x V1, V0 x V2, V0 x V3, V0 x V4 e V2 x V4. Detalhes das comparações estão no Anexo H

4.2.4 Dificuldade para evacuar

Em relação ao sintoma de dificuldade para evacuar, não houve melhora nos escores de intensidade em ambos os grupos com SII no

decorrer das quatro semanas com dieta isenta de lactose (p=0,1500) (Anexo I, Tabela 11, Figura 4).

Tabela 11 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma de dificuldade para evacuar, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (quatro semanas). Visitas a cada sete dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)

Dificuldade ao evacuar	T-HIDRO			Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)	p	
V0	0,60 (0,97)	0,85 (1,3)	0,671	0,69 (1,11)
V1	0,53 (0,95)	0,73 (1,21)	0,717	0,62 (1,06)
V2	0,45 (0,83)	0,88 (1,27)	0,200	0,64 (1,05)
V3	0,43 (0,83)	0,70 (1,07)	0,251	0,54 (0,94)
V4	0,38 (0,85)	0,52 (0,87)	0,282	0,44 (0,85)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)

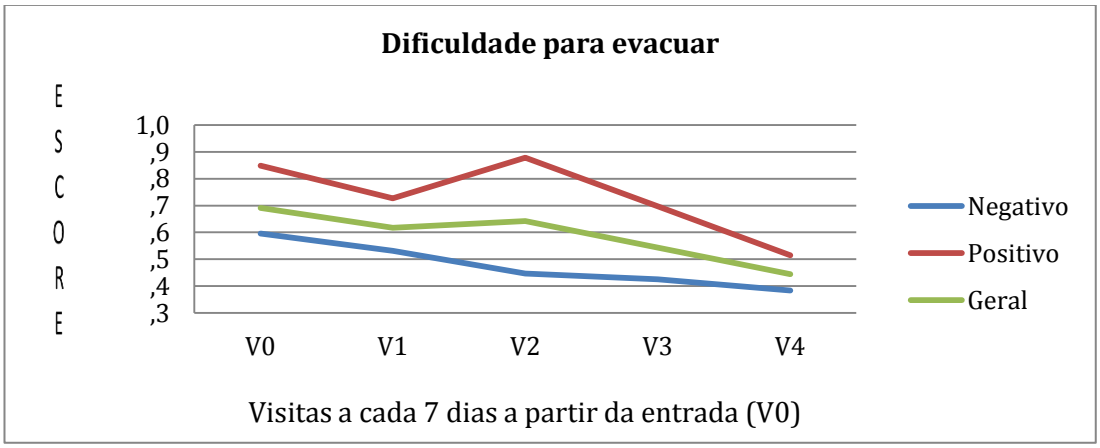

Figura 4. Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de dificuldade para evacuar ao longo de quatro semanas de tratamento. Notar que não houve melhora do escore para dificuldade para evacuar em ambos os grupos (negativo= teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, não houve valores de p<0,05 nas comparações. Detalhes estão no Anexo I

4.2.5 Urgência para evacuar

Quando o sintoma urgência para evacuar foi levado em consideração, houve melhora na intensidade dos escores em ambos os grupos de pacientes com SII ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose (Anexo J, Tabela 12, Figura 5). Houve, em ambos os

grupos, melhora mais significativa da entrada para a semana 1 (p=0,0015). Houve diferença nos escores entre os grupos em todos os tempos (Tabela 12).

Tabela 12 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma de urgência para evacuar, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (quatro semanas). Visitas a cada sete dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)

Urgência ao evacuar	T-HIDRO			Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)	p	
V0	1,45 (1,33)	0,85 (1,30)	0,034	1,22 (1,35)
V1	1,21 (1,21)	0,39 (0,93)	0,001	0,90 (1,19)
V2	1,00 (1,16)	0,30 (0,81)	0,001	0,72 (1,08)
V3	0,81 (1,08)	0,30 (0,73)	0,014	0,60 (0,97)
V4	0,77 (1,07)	0,33 (0,74)	0,042	0,60 (0,97)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose).

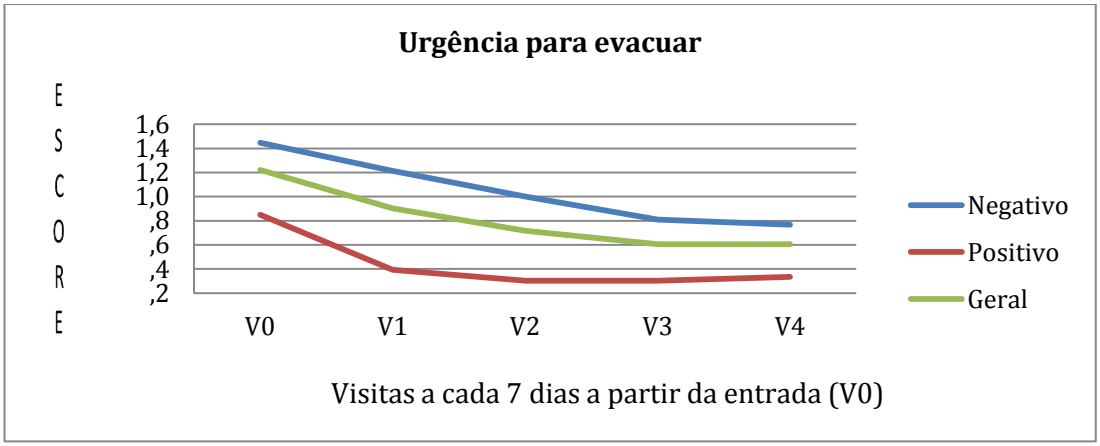

Figura 5. Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de urgência para evacuar ao longo de quatro semanas de tratamento. Notar melhora do escore para urgência ao evacuar em ambos os grupos (negativo = teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, p<0,05 nas comparações: V0 x V1, V0 x V2, V0 x V3, V0 x V4, V1 x V3 e V1 x V4. Detalhes das comparações estão no Anexo J

4.2.6 Sensação de evacuação incompleta

No sintoma sensação de evacuação incompleta, houve melhora em ambos os grupos com SII no decorrer das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Houve, em ambos os grupos, melhora mais

significativa da entrada para a semana 1 ($p < 0,001$) (Anexo L), seguida de manutenção dos escores. Não houve interação entre os grupos, ambos, portanto, foram tratados como escore geral (Tabela 13, Figura 6). Os escores do grupo negativo foram significativamente maiores que os do grupo positivo nos tempos V1, V2 e V3 (Tabela 13).

Tabela 13 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o sintoma sensação de evacuação incompleta, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (quatro semanas). Visitas a cada sete dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)

Sensação de evacuação incompleta	T-HIDRO		p	Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)		
V0	1,89 (1,05)	1,52 (1,20)	0,151	1,74 (1,12)
V1	1,53 (1,18)	0,88 (1,11)	0,013	1,27 (1,18)
V2	1,40 (1,14)	0,91 (1,04)	0,049	1,21 (1,11)
V3	1,36 (1,07)	0,88 (1,05)	0,034	1,16 (1,08)
V4	1,28 (1,08)	1,03 (1,16)	0,260	1,17 (1,10)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)

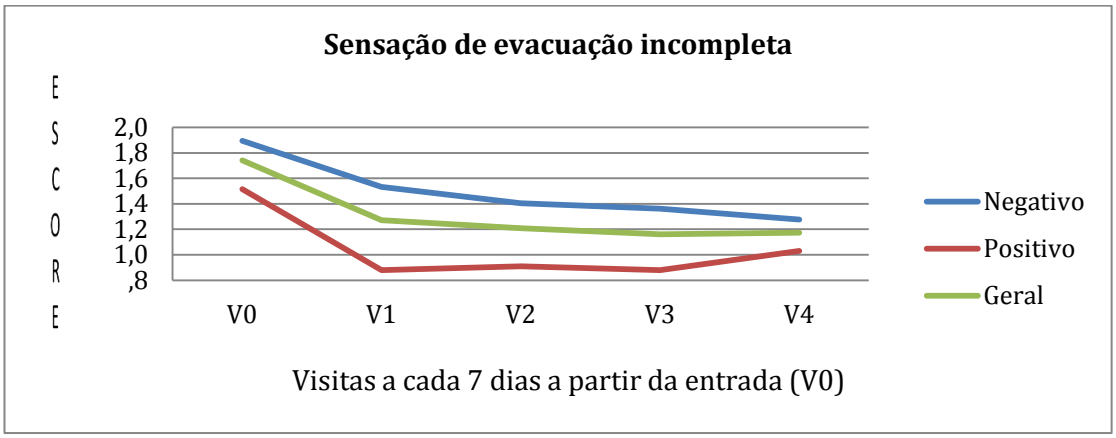

Figura 6. Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de sensação de evacuação incompleta ao longo de quatro semanas de tratamento. Notar melhora do escore para **sensação de evacuação incompleta** em ambos os grupos (negativo = teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, $p<0,05$ nas comparações: V0 x V1, V0 x V2, V0 x V3, V0 x V4. Detalhes das comparações estão no Anexo L

4.2.7 Eliminação de muco

Quanto ao item eliminação de muco não houve melhora em ambos os grupos com SII no decorrer das quatro semanas de aplicação da dieta isenta de lactose (p = 0,5818) (Anexo M, Tabela 14, Figura 7). O escore do grupo negativo foi significativamente maior que o do grupo positivo no tempo V1 (Tabela 14).

Tabela 14 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o quesito eliminação de muco, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (quatro semanas). Visitas a cada sete dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)

Eliminação de muco	T-HIDRO		p	Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)		
V0	0,40 (0,85)	0,12 (0,42)	0,091	0,28 (0,71)
V1	0,36 (0,87)	0,06 (0,35)	0,034	0,23 (0,71)
V2	0,32 (0,86)	0,09 (0,38)	0,206	0,22 (0,71)
V3	0,30 (0,81)	0,12 (0,42)	0,404	0,22 (0,67)
V4	0,30 (0,81)	0,12 (0,42)	0,404	0,22 (0,67)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose).

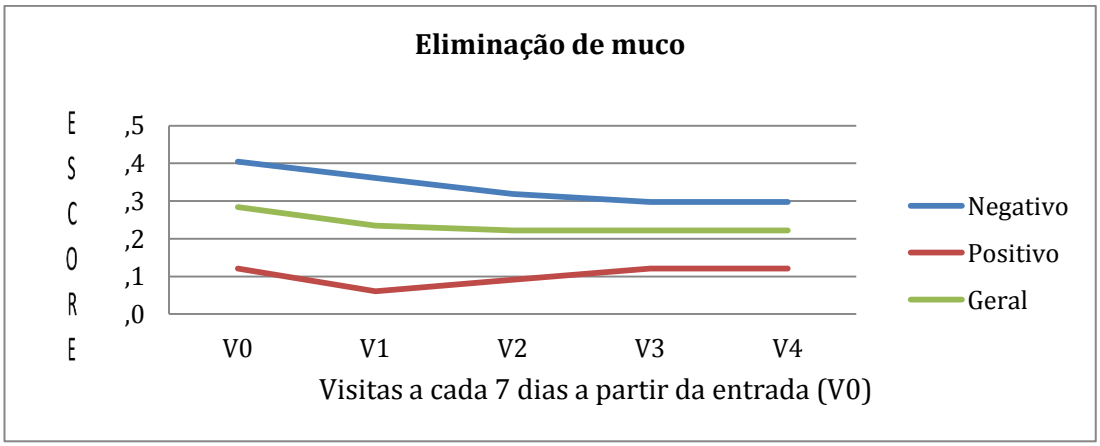

Figura 7. Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de eliminação de muco ao longo de quatro semanas de tratamento. Notar que não houve melhora do escore para eliminação de muco em ambos os grupos (negativo = teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, não houve valores de p<0,05 nas comparações. Detalhes estão no Anexo M

4.2.8 Eliminação de gases

No sintoma eliminação de gases (flatulência), houve melhora em ambos os grupos com SII no decorrer das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Houve, em ambos os grupos, melhora mais pronunciada da entrada para a semana 1 ($p < 0,001$) (Anexo N). Não houve interação entre os grupos e ambos foram tratados como escore geral. (Tabela 15, Figura 8). Não houve diferença estatisticamente significante nos escores entre os grupos em todos os tempos analisados (Tabela 15).

Tabela 15 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o quesito eliminação de gases (flatulência), ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (quatro semanas). Visitas a cada sete dias (v1 a v4) a partir da entrada (v0)

Eliminação de gases	T-HIDRO			Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)	p	
V0	2,15 (1,02)	2,24 (1,03)	0,583	2,19 (1,01)
V1	1,89 (1,11)	1,48 (1,20)	0,125	1,73 (1,15)
V2	1,62 (1,15)	1,45 (1,20)	0,557	1,54 (1,16)
V3	1,28 (1,14)	1,33 (1,16)	0,847	1,31 (1,14)
V4	1,32 (1,16)	1,18 (1,10)	0,612	1,28 (1,14)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)
n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

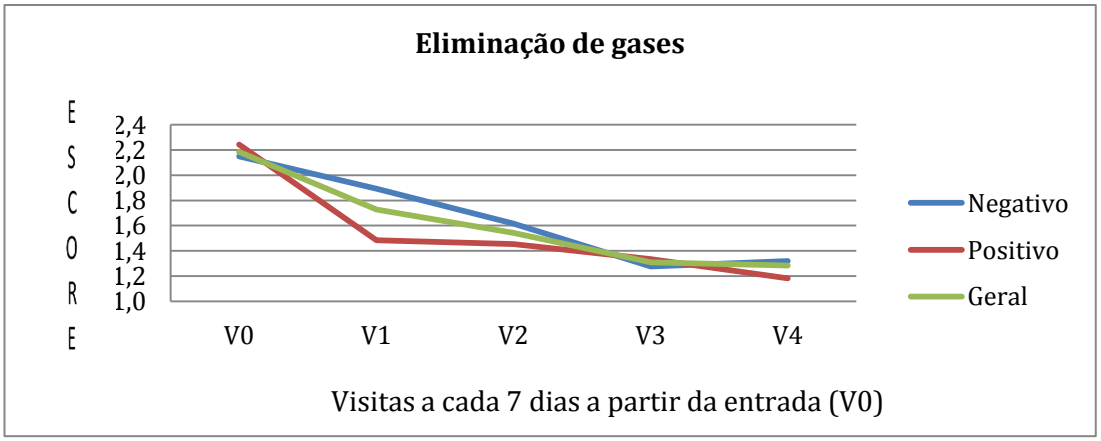

Figura 8. Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de eliminação de gases (flatulência) ao longo de quatro semanas de tratamento. Notar melhora do escore para eliminação de gases em ambos os grupos (negativo = teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, $p<0,05$ nas comparações: V0 x V1, V0 x V2, V0 x V3, V0 x V4, V1 x V3, V1 x V4, V2 x V3, V2 x V4, V3 x V4**.** Detalhes das comparações estão no Anexo N

4.2.9 Diarreia ou constipação

No sintoma diarreia ou constipação, houve melhora em ambos os grupos portadores de SII durante as quatro semanas de tratamento dietético (exclusão da lactose da dieta). Houve, em ambos os grupos, melhora mais significativa da entrada para a semana 1 (p = 0,0110) (Anexo O). Não houve interação entre os grupos; ambos foram considerados no âmbito de escore geral (Tabela 16, Figura 9). Não houve diferença nos escores entre os grupos em todos os tempos avaliados (Tabela 16).

Tabela 16 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o item diarreia ou constipação, ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (quatro semanas). Visitas a cada sete dias (v1 a v4) a partir da entrada (v0)

Diarreia ou constipação	T-HIDRO		p	Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)		
V0	1,26 (1,24)	1,03 (1,24)	0,387	1,17 (1,23)
V1	1,02 (1,15)	0,76 (1,20)	0,148	0,90 (1,17)
V2	0,96 (1,22)	0,73 (1,15)	0,293	0,88 (1,19)
V3	0,91 (1,14)	0,85 (1,18)	0,679	0,89 (1,14)
V4	0,89 (1,18)	0,52 (1,03)	0,082	0,73 (1,13)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)
n- número de pacientes; % - porcentagem

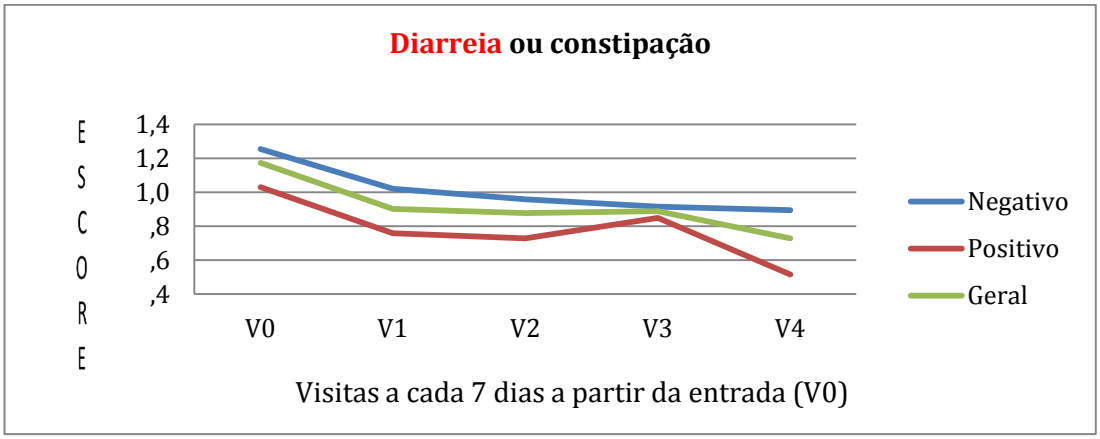

Figura 9. Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre os escores de diarreia ou constipação ao longo de 4 semanas de tratamento. Notar melhora do escore para diarreia ou constipação em ambos os grupos (negativo= teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, p<0,05 nas comparações: V0 x V1, V0 x V2, V0 x V3, V0 x V4, V1 x V3, V1 x V4, V3 x V4. Detalhes das comparações estão no Anexo O

4.2.10 Escore total

Quando todos os itens anteriormente descritos foram computados como escore total, houve melhora em ambos os grupos com SII ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Houve, em ambos os grupos, melhora mais significativa da entrada para a semana 1 ($p < 0,00001$) (Anexo P). Não houve interação entre os grupos; ambos foram tratados como escore geral (Tabela 16, Figura 10). O grupo negativo teve um escore significativamente maior no tempo V1 (Tabela 16).

Tabela 16 - Média (± desvio-padrão) dos escores nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e má digestão da lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo) e naqueles com SII e com digestão normal da lactose (teste respiratório de hidrogênio negativo) para o item escore total ao longo do tratamento com dieta isenta de lactose (quatro semanas). Visitas a cada sete dias (V1 a V4) a partir da entrada (V0)

Escore total	T-HIDRO			Geral
	Negativo (n=47)	Positivo (n=33)	p	
V0	13,02 (4,32)	12,79 (4,66)	0,743	12,95 (4,41)
V1	10,94 (5,28)	8,42 (5,07)	0,045	9,95 (5,30)
V2	9,60 (5,04)	8,48 (5,39)	0,355	9,23 (5,22)
V3	8,66 (5,42)	7,94 (5,34)	0,544	8,44 (5,39)
V4	8,09 (5,74)	7,55 (4,94)	0,856	7,96 (5,44)

T- HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose).

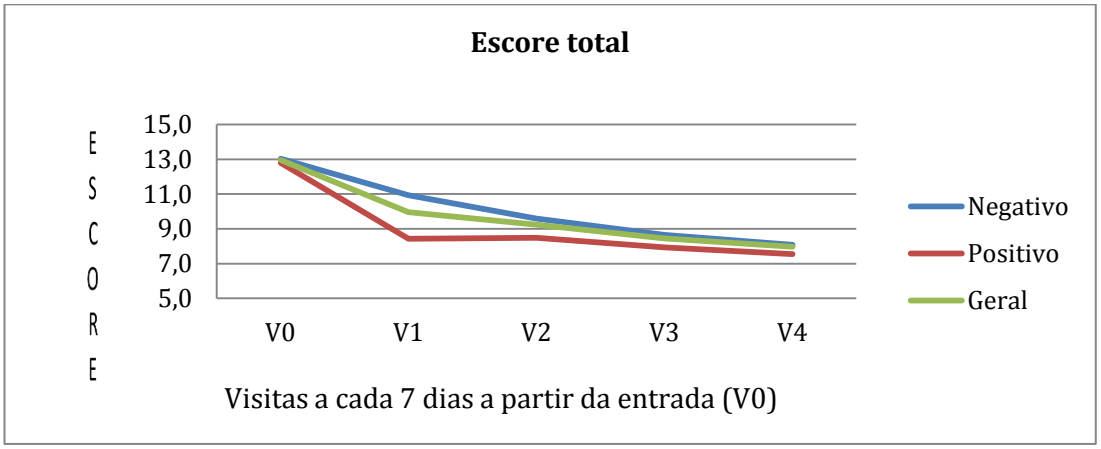

Figura 10. Representação gráfica do efeito da dieta isenta de lactose nos grupos de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste positivo, linha vermelha) x com digestão normal de lactose (teste negativo, linha azul) sobre o escore total ao longo de quatro semanas de tratamento. Notar melhora do escore para escore total em ambos os grupos (negativo = teste respiratório de hidrogênio negativo; positivo = teste respiratório de hidrogênio positivo) ao longo das quatro semanas de tratamento com dieta isenta de lactose. Como não houve interação entre os grupos, ambos foram tratados como escore geral (linha verde). Pela curva de escore geral, $p<0,05$ nas comparações: V0 x V1, V0 x V2, V0 x V3, V0 x V4, V1 x V3, V2 x V3, V2 x V4. Detalhes das comparações estão no Anexo P

4.3 Efeito da dieta isenta de lactose nos pacientes com SII e com má digestão de lactose versus com digestão normal de lactose de acordo com a avaliação final global do paciente (AFG) e o grau de melhora no escore total dos sintomas antes e após quatro semanas de dieta

O escore total dos sintomas foi comparado antes da dieta (V0) e após a dieta (V4) de acordo com cada categoria de melhora definida pelo valor da AFG (Avaliação Final Global do paciente). Nesta análise consideramos a relação entre o grau de melhora (escore bruto da AFG) com a queda do escore total de sintomas (escore total de sintomas na entrada menos o escore total de sintomas na semana 4). Os cálculos foram realizados em todos os indivíduos e separados por grupos (teste respiratório positivo = T-HIDRO positivo e teste respiratório negativo = T-HIDRO negativo). Ao todo, cerca de 73,75% dos pacientes (59/80) referiram alguma melhora após a dieta isenta de lactose e 26,25% (21/80) não melhoraram (Tabela 17). No grupo T-HIDRO positivo 26/33 pacientes (78,78%) referiram alguma melhora e 7/33 (21,21%) não. No grupo T-HIDRO negativo a percepção de melhora por parte dos pacientes ocorreu em 70,21% (33/47) dos casos e a de não melhora em 29,78% dos indivíduos (14/47) ($p = 0,391$). A percepção de melhora por parte dos pacientes com SII após a dieta sem lactose (quatro semanas) acompanhou o decréscimo no escore total de sintomas na divisão da AFG em duas categorias (Tabelas 18 e 19). Os resultados mostraram nitidamente que quando o paciente percebeu a melhora, houve, de fato, redução na intensidade dos seus sintomas.

Todas as correlações foram positivas e significativas, indicando que quanto maior o grau de melhora avaliado pelo paciente (AFG), maior a queda do escore total de sintomas, nos dois grupos. A magnitude da queda do escore total de sintomas após quatro semanas (V0-V4) de dieta correlacionou-se com o escore AFG: T- HIDRO positivo: $r = 0,682$; $n = 47$; $p < 0,001$; T- HIDRO negativo: $r = 0,464$; $n = 33$; $p = 0,007$; GERAL: $r = 0,583$; $n = 80$; $p < 0,001$.

Não houve diferença estatisticamente significante nos índices de melhora (AFG 1, 2 e 3) entre os grupos T-HIDRO positivo e T-HIDRO negativo (p = 0,135, Anexo Z).

Tabela 17 – Correlação entre escore total (desvio padrão) antes (V0) e depois de quatro semanas (V4) de dieta isenta de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável e Avaliação Final Global (AFG) do paciente ao final das quatro semanas de dieta isenta de lactose. Divisão em duas categorias: sem melhora e com melhora no geral (T-HIDRO positivo + T-HIDRO negativo)

		GERAL (n=80)		
	AFG após 4 semanas	**V0**	**V4**	**p**
Sem melhora	0 n=21	11,05 (4,09)	11,24 (5,77)	0,623
Com melhora	1,2 e 3 n=59	13,66 (4,38)	6,88 (4,88)	< 0,001

T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)
T-HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
AFG – avaliação final global; 0 - sem melhora; 1 – melhora discreta; 2 – melhora substancial; 3 – melhora completa

Tabela 18 – Correlação entre Escore total (desvio padrão) antes (V0) e depois de quatro semanas de dieta isenta de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável e Avaliação Final Global (AFG) do paciente ao final das quatro semanas de dieta isenta de lactose. Divisão em duas categorias: sem melhora e com melhora em pacientes com teste respiratório negativo = T-HIDRO negativo

AFG após 4 semanas		**T-HIDRO negativo (n=47)**		
		V0	**V4**	**p**
Sem melhora	(escore = 0) n=14	11,93 (4,30)	13,07 (5,41)	0,645
Com melhora	(escores =1-3) n= 33	13,56 (4,35)	6,06 (4,51)	<0,001

T-HIDRO negativo - teste respiratório de hidrogênio negativo (digere a lactose)
AFG – avaliação final global; 0 - sem melhora; 1 – melhora discreta; 2 – melhora substancial; 3 – melhora completa

Tabela 19 – Correlação entre escore total (desvio padrão) antes (V0) e depois de quatro semanas (V4) de dieta isenta de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável e Avaliação Final Global (AFG) do paciente ao final das quatro semanas de dieta isenta de lactose. Divisão em duas categorias: sem melhora e com melhora em pacientes com teste respiratório positivo = T-HIDRO positivo

AFG após 4 semanas		**T-HIDRO positivo (n=33)**		
		V0	**V4**	**p**
Sem melhora	(escore= 0) n=7	9,29 (3,20)	7,57 (4,89)	0,109
Com melhora	(escore 1-3) n=26	13,73 (4,57)	7,54 (5,05)	< 0,001

T-HIDRO positivo - teste respiratório de hidrogênio positivo (não digere a lactose)
AFG – avaliação final global; 0 - sem melhora; 1 – melhora discreta; 2 – melhora substancial; 3 – melhora completa

5 DISCUSSÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma enfermidade funcional, com intrincada fisiopatologia (Khan; Chang, 2010; Zhou; Verne, 2011). O papel da má digestão da lactose (alguns autores preferem falar “má absorção da lactose”), habitualmente identificada através do teste respiratório de hidrogênio (Lomer et al., 2008), e da intolerância à lactose (desenvolvimento de sintomas após ingestão de lactose) (Mattar; Mazo 2010) na SII é controvertido. Há autores que reconhecem a utilidade do teste respiratório de hidrogênio em pacientes com SII (Goldstein et al., 2000; Böhmer; Tuynman, 2001; Vernia et al., 2001) no sentido de detectar pacientes com intolerância à lactose e que merecerão uma abordagem diferenciada e há aqueles que não vêem vantagem nessa pesquisa (Parker et al., 2001; Farup et al., 2004; Gupta et al., 2007).

O tema torna-se ainda mais complexo quando levamos em consideração características da SII e da intolerância à lactose. Por um lado temos a SII, altamente prevalente em nosso meio, com sua relação com hipersensibilidade visceral e alodinia, com alterações nas conexões nervosas entéricas e cerebrais (Mertz et al., 2000; Khan; Chang, 2010; Zhou; Verne, 2011), com disbiose e supercrescimento bacteriano (Pimentel, 2003; Quigley, 2005), com alta taxa de intolerância alimentar (Simren et al., 2001; Vernia et al., 2004; Monsbakken et al., 2006; Halpert et al., 2007; Bolin, 2009) e alterações na fermentação colônica e no trânsito de gases intestinais (King et al., 1998; Chang et al., 2001; Serra et al., 2001). Por outro lado, a má digestão de lactose e a intolerância à lactose também são comuns em nosso meio (Sevá-Pereira; Beiguelman, 1982; Bernardes-Silva et al., 2007; Mattar et al., 2009, 2010; Mattar; Mazo, 2010), particularmente entre os negros, mulatos e os de origem japonesa. Além disso, os sintomas de intolerância à lactose (ex.: dor, desconforto e distensão abdominal, flatulência etc) se confundem com os exibidos por pacientes com SII (Lomer, 2008; Mattar; Mazo, 2010). Diante de tal cenário, parece-nos apropriada a

colocação da seguinte pergunta: vale a pena, em nosso meio, pesquisarmos rotineiramente a má digestão de lactose nos pacientes portadores de SII? Assim, projetamos o presente estudo em que pacientes com diagnóstico de SII foram submetidos à dieta isenta de lactose independentemente do resultado do teste respiratório de hidrogênio (teste positivo indicativo de má digestão de lactose e teste negativo equivalente à digestão normal da lactose). Apenas um trabalho na literatura realizou abordagem semelhante (Böhmer; Tuynman, 2001). Neste estudo, proveniente de uma área de baixa prevalência de má digestão de lactose (aproximadamente 5%), que excluiu indivíduos não caucasianos, a dieta isenta de lactose foi benéfica nos indivíduos com SII e diagnóstico de má digestão de lactose.

Nossa população de pacientes com SII (n=80) constituiu-se predominantemente de mulheres (70 mulheres/80 pacientes, 87,5%; 10 homens/80 pacientes, 12,5%), o que ratifica dados anteriores do nosso hospital (Bernardes-Silva et al., 2007) e reflete o habitualmente descrito para a SII (Khan; Chang, 2010). Da mesma forma, nossa distribuição étnica (76% de brancos e 24% de negros e pardos) foi semelhante à descrita por Bernardes-Silva et al. (2007) que estudaram, em nosso meio, uma população de pacientes com SII em que 72% eram brancos e 28% negros e pardos. Em nosso trabalho não houve influência da idade, do sexo ou etnia nos resultados do teste respiratório (Tabela 3).

Em nossa população de pacientes com SII, a frequência de teste de hidrogênio positivo para má digestão de lactose (ou teste anormal) foi de 41% (33/80 pacientes). Neste grupo com má digestão de lactose 94% dos pacientes reproduziram seus sintomas gastrintestinais durante e após o teste respiratório (31/33 pacientes com teste respiratório positivo), com escore médio de intensidade de 10,55. Nos demais 47 pacientes com teste negativo (59%, 47/80 pacientes), 34% (16/47 pacientes com teste respiratório de hidrogênio negativo) reproduziram seus sintomas gastrintestinais, com escore de intensidade de 5,25 ($p < 0,001$ para diferença entre as porcentagens, 94% x 34% e $p = 0,006$ para os escores de intensidade de sintomas durante o teste, 10,55 x 5,25). Quando levamos em

consideração a história pregressa de intolerância ao leite e derivados, constatamos que no grupo de pacientes com teste respiratório de hidrogênio negativo, nos quais foi possível estabelecer nitidamente a relação entre ingestão de leite e derivados e desencadeamento de sintomas anteriormente ao exame, 83% referiram melhora com a dieta isenta de lactose (Tabela 6). Entretanto, 61% dos pacientes com teste respiratório de hidrogênio negativo e que não apresentavam histórico de intolerância ao leite e derivados também referiram melhora após a dieta isenta de lactose (sem diferença estatisticamente significante, p = 0,314) (Tabela 6). Nos pacientes com teste respiratório de hidrogênio positivo para má digestão de lactose, 79% e 81% dos que referiam e não referiam previamente intolerância à lactose, respectivamente, foram beneficiados com a dieta isenta de lactose (sem diferença estatisticamente significante, p = 0,314 (Tabela 6).

Nossa prevalência de má digestão de lactose avaliada pelo teste respiratório (41%) foi semelhante à descrita por nosso grupo em trabalho prévio que avaliou 75 pacientes com diagnóstico de SII atendidos no ambulatório do HCFMUSP (Bernardes-Silva et al., 2007). Dos 75 pacientes avaliados, 28 (28/75 pacientes, 37%) apresentaram teste respiratório de hidrogênio positivo. Além disso, o teste respiratório teve boa correlação com os sintomas durante o exame e com o genótipo CC (polimorfismo C/T_13910) e GG (polimorfismo G/A_22018) de *não persistência da lactase* (Bernardes-Silva et al., 2007).

Na literatura, a frequência de detecção de má digestão de lactose em pacientes com SII, através do teste respiratório de hidrogênio, tem variado de 4% a 82%. Revisões sistemáticas revelaram frequência média de 35%-38% (Sciarretta et al., 1984; Pimentel et al., 2000; Farup et al., 2004; Nucera et al., 2005; di Stefano et al., 2007; Saad; Chey, 2007; Parodi et al., 2007; ACG, 2009).

Na Tabela 20 estão resumidos os principais estudos que avaliaram a prevalência da má digestão de lactose em pacientes com SII através do teste respiratório. Uma atenta e criteriosa análise dessa tabela permite-nos algumas deduções:

1) a maior parte dos autores empregou o teste respiratório de hidrogênio (sem quantificação de metano), razão pela qual também preferimos este teste para permitir comparações;

2) existe grande variação na frequência de má digestão de lactose nas populações de pacientes com SII, o que, talvez, reflita diferenças étnicas e metodológicas (Mattar; Mazo 2010); por exemplo, países do Reino Unido (Parker et al., 2001), Noruega (Farup et al., 2004) e Holanda (Böhmer; Tuynman, 2001) têm prevalência baixa, enquanto Itália (Vernia et al., 2001, 2004) e Índia (Gupta et al., 2007) apresentam alta prevalência; em Israel, o encontro de teste respiratório positivo somente para lactose foi 16% na população de pacientes com SII, mas quando se considerou má absorção de lactose isolada ou em conjunto com má absorção de frutose e/ou sorbitol, o valor subiu para 82% (Goldstein et al., 2000); o Brasil apresenta valores intermediários (Bernardes-Silva et al., 2007, presente estudo, 2012);

3) a quantidade de lactose oferecida no teste respiratório variou de 18g a 50g (50g - equivalente à lactose contida em um litro de leite); Vernia et al. (2004) utilizaram a dose de 0,5g/kg peso até o máximo de 25g;

4) a maior parte dos estudos não avaliou os efeitos da dieta isenta de lactose na população de pacientes com SII e os que o fizeram, na sua maioria e diferentemente de nós, restringiram-se àqueles com teste respiratório positivo para má digestão de lactose (Goldstein et al., 2000; Böhmer; Tuynman, 2001; Parker et al., 2001).

Tabela 20 – Resumo dos principais estudos que avaliaram a prevalência da má digestão de lactose em pacientes com SII através do teste respiratório (do ano 2000 em diante)

ESTUDO	n	Local	Teste respiratório de hidrogênio		Com metano	Lactose (g)	Avaliação após dieta isenta de lactose
			positivo	negativo			
1. Goldstein et al., 2000	94	Israel	82% ***	18%	sim	18 g	Sim*
2. Bohmer; Tuynman, 2001	70	Holanda	24%	76%	não	50 g	Sim
3. Parker et al., 2001	122	Reino Unido	27%	73%	não	50 g	Sim*
4. Vernia et al., 2001	337	Itália	67%	31%	não	25 g **	Não
5. Pimentel et al., 2003	19	EUA	53%	47%	sim	50 g	Não
6. Farup et al., 2004	187	Noruega	4%	96%	sim	25 g	Não
7. Vernia et al., 2004	402	Itália	72%	28%	sim	25 g **	Não
8. Bernardes-Silva et al., 2007	75	Brasil	37%	63%	não	25 g	Não
9. Gupta et al., 2007	124	Índia	72%	28%	não	50 g	Não
10. Presente estudo, 2012	80	Brasil	41%	59%	não	25 g	Sim

*somente no grupo com teste respiratório positivo (má digestão de lactose)
** 0,5 g/kg até o máximo de 25g*** má digestão isolada de lactose ou combinada (frutose e/ou sorbitol)

Sem dúvida, o achado mais importante do nosso trabalho e, até certo ponto, surpreendente, foi o fato de que a maioria dos pacientes com SII melhorou com a dieta isenta de lactose, independentemente do resultado do teste respiratório de hidrogênio para avaliação de má digestão de lactose. Ao todo, cerca de 74% dos pacientes (59/80) referiram alguma melhora após a dieta isenta de lactose e 26% (21/80) não melhoraram (Tabela 4). No grupo T-HIDRO positivo 26/33 pacientes (78,8%) referiram alguma melhora e 7/33 (21,2%) não. No grupo T-HIDRO negativo a percepção de melhora por parte dos pacientes ocorreu em 70,2% (33/47) dos casos e a de não melhora em 29,8% dos indivíduos (14/47) (p = 0,391) (Tabela 4). A percepção de melhora por parte dos pacientes com SII após a dieta sem lactose (quatro semanas) acompanhou o decréscimo no escore total de sintomas de acordo com a AFG (Tabela 17, 18 e 19 e Anexos U-Z).

Outrossim, os resultados mostraram nitidamente que quando o paciente percebeu a melhora, houve, de fato, redução na intensidade dos seus sintomas. Praticamente todos os parâmetros avaliados, a saber, dor, desconforto e distensão abdominal, melhora da diarreia/constipação, sensação de evacuação incompleta e urgência para evacuar melhoraram (Tabelas 8-10, 12, 13, 15, 16; Figuras 1-3, 5, 6, 8, 9) ao longo das quatro semanas de dietoterapia (dieta isenta de lactose). A frequência do hábito intestinal (fezes e frequência normais; diarreia; constipação; alternância entre diarreia e constipação) não influenciou o grau de melhora desses pacientes (Tabela 7). Dois itens não sofreram mudança estatisticamente significante: dificuldade para evacuar e eliminação de muco (Tabelas 11, 14; Figuras 4 e 7). A não melhora na queixa de eliminação de muco pode refletir apenas a infrequente observação das fezes após as evacuações ou a incapacidade do paciente de identificar a presença de muco nas fezes. Já a falta de melhora na dificuldade para evacuar pode ser um reflexo dos diferentes mecanismos que atuam na fisiopatologia da SII. É possível que a dieta isenta de lactose, ao reduzir a fermentação intestinal – ou a intolerância alimentar como veremos - interfira mais em sintomas relacionados à hipersensibilidade visceral (ex., dor, desconforto e distensão abdominal) do que em sintomas relacionados especificamente com alterações motoras envolvendo o assoalho pélvico como no caso da dificuldade para evacuar (Rao, 1997; Chang et al., 2001; Zhou; Verne 2011).

A melhora dos pacientes após a dieta isenta de lactose foi observada logo na primeira semana de tratamento. A contribuição individual para a queda do escore total de intensidade dos sintomas foi superior a 10% na primeira semana de tratamento nos itens distensão abdominal (16%), sensação de evacuação incompleta (15,7%), eliminação de gases ou flatulência (15,3%), dor abdominal (15,3%), desconforto abdominal (14%) e urgência para evacuar (10,7%) (Anexo Q).

Como explicar a melhora dos sintomas/sinais nos pacientes com SII e teste respiratório positivo para má digestão de lactose após a dieta isenta de lactose? A resposta mais imediata e lógica é que a retirada da lactose nesse

grupo de pacientes reduziu a quantidade de lactose disponível para fermentação e para exercer efeito osmótico, o que levou à redução na distensão, dor/desconforto abdominal, flatulência entre outros sintomas. Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significante, mais pacientes nesse grupo referiram história pregressa de intolerância ao leite e derivados (48,4%) do que os do grupo com teste respiratório negativo (31,7%). Da mesma forma, dos 33 pacientes com teste respiratório positivo, 31 (94%) reproduziram seus sintomas durante o teste, enquanto 16/47 (34%) o fizeram no grupo com teste respiratório negativo ($p < 0,001$). Assim, essa população de pacientes com teste respiratório positivo e sintomas sugestivos de SII seriam, predominantemente, casos de intolerância à lactose em vez de SII propriamente dita (Mattar; Mazo, 2010). Em 1996, Böhmer e Tuynman estudaram 70 pacientes holandeses com SII e 35 voluntários sadios. A frequência de má digestão de lactose (teste respiratório e teste de tolerância à lactose com medida da glicemia) foi 24,3% no grupo SII e apenas 5,7% no grupo controle ($p < 0,009$). Não houve diferença estatística entre os escores de sintomas basais nos pacientes com SII e má digestão de lactose versus com SII e sem má digestão de lactose. Também o inquérito alimentar não revelou diferença na quantidade diária de lactose ingerida. A dieta isenta de lactose foi instituída em ambos os grupos de pacientes com SII (com e sem má digestão de lactose), como no nosso trabalho. No grupo de pacientes com SII e má digestão de lactose, a dieta isenta de lactose promoveu diminuição no escore de sintomas após 3 semanas de tratamento (queda de 6,3 pontos no escore de sintomas: de 13,6 para 7,3 na semana 3) na mesma magnitude observada em nosso estudo (queda de 5,24 pontos no escore total de sintomas: de 12,79 para 7,55 na semana 4 (Tabela 16). Contudo, diferentemente do que observamos, a dieta isenta de lactose não impactou fortemente a sintomatologia dos pacientes com SII e sem má digestão de lactose, apesar de leve redução no escore de sintomas (Böhmer; Tuynman, 2001). Os mesmos autores publicaram os resultados de longo prazo com dieta isenta de lactose no grupo de pacientes com SII e má digestão de lactose. Cinco

anos depois, os pacientes mantiveram a redução do escore de sintomas, com 87% dos pacientes assintomáticos (Böhmer; Tuynman, 2001). Esses dados impressionantes sugerem fortemente que a população estudada pelos autores holandeses, no curto e longo prazo, constituiu-se de pacientes com verdadeira intolerância à lactose e não com SII. Além disso, esses estudos do grupo holandês corroboram a ideia de que em locais de baixa prevalência de má digestão de lactose na população geral (população em que predomina o genótipo de *persistência de lactase*) a pesquisa de má digestão de lactase em pacientes com SII procede e pode, de fato, ser útil. Os benefícios da dieta isenta de lactose também foram observados por Vernia et al. (2001). Após dois anos de dieta isenta de lactose em pacientes com SII e má digestão de lactose, detectada por teste respiratório de hidrogênio, 44% dos pacientes mantiveram-se assintomáticos, 40% melhoraram parcialmente e 16% não melhoraram. Tal perfil de resposta em pacientes com SII e teste respiratório positivo sugere que alguns casos de intolerância à lactose podem ser confundidos com SII; em outros, a SII pode coexistir com a intolerância à lactose e, finalmente, há casos de SII em que o diagnóstico de má digestão de lactose não afeta em nada a sintomatologia e abordagem do paciente. Em contraposição aos resultados favoráveis da dieta isenta de lactose em pacientes com suposto diagnóstico de SII e teste respiratório de hidrogênio positivo, temos o trabalho de Parker et al. (2001). Nele, pacientes com diagnóstico de SII e teste respiratório positivo foram tratados por três semanas com dieta com baixo teor de lactose (< 1g). A resposta foi favorável em apenas 39% dos casos, valor este inferior aos observados quando a dieta de exclusão (dieta que exclui alimentos de acordo com a intolerância do paciente) foi instituída nos que não melhoraram com dieta com baixo teor de lactose (sucesso em 50%-67% dos casos) e nos que apresentaram teste respiratório negativo de hidrogênio (sucesso em 70% dos casos). Nos pacientes com teste respiratório positivo e que melhoraram com a dieta com baixo teor de lactose os autores realizaram teste-desafio com doses crescentes de lactose. Os resultados do teste foram inconclusivos, sugerindo que a má digestão de lactose não influenciou os

sintomas de SII. De fato, a oferta de lactase bacteriana (β-galactosidase) não foi útil para os pacientes com diagnóstico de SII e má digestão de lactose (Lisker et al., 1989). Nosso estudo foi de curto prazo (quatro semanas) e somente estudos de longo prazo como os acima mencionados (Böhmer; Tuynman, 2001; Vernia, 2001) poderão esclarecer se de fato estamos diante de casos de verdadeira intolerância à lactose.

Como explicar, por sua vez, a resposta favorável da dieta isenta de lactose no grupo com digestão normal da lactose (teste respiratório negativo para má digestão de lactose)? Nesse caso, a hipótese mais plausível é que esses pacientes apresentavam intolerância a outro(s) componente(s) do leite que não a lactose e a exclusão do leite e derivados acabou por retirar o elemento(s) agressor(es). Em pacientes com SII em geral, intolerância alimentar pode ser referida por até 60%-70% dos pacientes. Simrém et al. (2001), em uma análise de 390 pacientes com SII, verificaram prevalências de 20%, 30% e 37% de intolerância a queijos, leite e cremes em geral, respectivamente. Da mesma forma, Monsbakken et al. (2006), em 84 pacientes com SII, identificaram referência de intolerância ao leite em 41,7% dos casos (14,3% para queijos). Valores semelhantes para intolerância ao leite (43%) foram descritos por Vernia et al. (2004). Finalmente, na maior pesquisa de intolerância alimentar entre pacientes com SII (n = 1.242), 64,5% dos pacientes concordaram com o fato de que leite e derivados deflagravam sintomas (Halpert et al., 2007). Para gordurosos a concordância foi de 66,8%. No estudo recente de Amarante, em nosso meio, sobre intolerância alimentar em pacientes com SII, os seguintes alimentos foram identificados como deflagradores ou exacerbadores de sintomas, em ordem decrescente de frequência: frituras (52%), leite (47%), massas com molho (45%), chocolate (41%), pizza (36%), queijos (33%) e margarina e creme de leite (29%) (Amarante, 2012).

A intolerância ao leite e derivados não deve ser confundida com a alergia ou hipersensibilidade à proteína do leite de vaca (Bolin, 2009; Khan; Chang, 2010). De maneira geral, a *alergia alimentar* é mediada imunologicamente (IgE-mediada na maioria dos casos, com liberação de

histamina a partir de mastócitos), ocorre mais em crianças (ex., alergia à proteína do leite de vaca), a reação é imediata, pequeno grupo de alimentos responde pela maior parte dos casos (90% das alergias alimentares relacionam-se a sete alimentos: leite de vaca - 42%; ovo - 22%; amendoim - 13%; castanha/nozes, soja, peixe/frutos do mar e trigo - 23%) e pode ser reproduzida. Já na *intolerância alimentar*, a reação não é primariamente imunológica, pode ocorrer em todas as idades, não é imediata, vários alimentos podem deflagrá-la e a reprodutibilidade costuma ser baixa (Bolin, 2009; Brandtzaeg, 2010; Khan; Chang, 2010). No caso específico da alergia à proteína do leite de vaca (APLV), a reação ocorre particularmente contra proteínas ditas alergênicas do leite como β-lactoglobulina e caseína (Parker et al., 2001). A APLV acomete cerca de 2,5% das crianças com menos de um ano de idade. Em crianças com menos de um ano de idade, 80% dos casos de alergia alimentar são desencadeados pela proteína do leite de vaca. Aproximadamente 85% dos afetados melhoram até os três anos de idade (Parker et al., 2001).

Apesar da hipersensibilidade ao leite tradicionalmente ser mais descrita nas crianças, alguns autores sugerem que a hipersensibilidade ao leite também pode ocorrer em adultos, com prevalência entre 3% e 6% (Pelto et al., 1999). Alguns estudos, nessa população adulta com hipersensibilidade ao leite, têm descrito aumento da expressão de receptores de neutrófilos (ex., CR1, Fc gama RI, Fc alfa R) e monócitos (ex., CR1,CR3, Fc alfa R) além de aumento da reatividade sérica às proteínas do leite. Essas alterações, aliadas às descritas na SII (ex., hipersensibilidade visceral, alterações motoras e inflamatórias) (Drossmann, 2006; Khan; Chang, 2011; Zhou; Verne, 2011) poderiam intensificar a sintomatologia em alguns pacientes com SII após a ingestão de leite e derivados (Pelto et al., 1998a,b). Interessantemente, o uso de probiotico (*Lactobacillus* GG-ATCC 53103) reduziu a hiperativação de neutrófilos e monócitos (Pelto et al., 1998a) e impactou a microbiota intestinal desses pacientes (Apostolou et al., 2001).

Outra possível explicação para a melhora no grupo de pacientes com

SII e digestão normal da lactose seria a ação sobre a motilidade intestinal (aumento ou diminuição) exercida por certos peptídeos presentes no leite (ex., casomorfinas) (Vesa et al., 1998).

A intolerância alimentar parece-nos uma explicação mais apropriada para essa população de pacientes com SII e teste respiratório de hidrogênio negativo para má digestão de lactose. Curiosamente, este grupo, com digestão normal da lactose melhorou na mesma magnitude que o grupo com má digestão de lactose após dieta isenta de lactose, o que sugere que a questão da intolerância alimentar seja relevante nesse grupo de pacientes (grupo teste respiratório negativo: escore total no tempo V0 = 13,02; V4 = 8,09, queda de 4,93 pontos versus grupo teste respiratório positivo: escore total V0 = 12,79; V4 = 7,55, queda de 5,18 pontos; n.s.; Tabela 16). De fato até 70% dos pacientes com SII podem referir intolerância alimentar e, frequentemente, a mais de um alimento (Bolim, 2009; Khan; Chang 2010). Dietas de exclusão podem melhorar até 70% - 80% dos pacientes com SII (Parker et al., 2001; Bolim, 2009; Khan; Chang, 2010). Em um estudo no Reino Unido, os autores analisaram 122 pacientes com diagnóstico de SII. Diferentemente do nosso trabalho em que a dieta foi isenta de lactose, os autores britânicos instituíram uma dieta com baixo teor de lactose com liberação de queijos e manteiga nos pacientes com teste respiratório de hidrogênio positivo. O sucesso terapêutico foi de apenas 39%. Esta taxa de melhora contrasta com a obtida por outros autores, que empregaram dieta mais rigorosa em relação à lactose, em que a frequência de melhora chegou a 87,5% (Böhmer; Tuynman, 2001). Em nosso trabalho, 26 dos 33 pacientes (78,8%) com teste respiratório de hidrogênio positivo referiram alívio dos seus sintomas após quatro semanas de dieta totalmente isenta de lactose. A reduzida taxa de melhora no trabalho britânico poderia ser explicada pelo tipo de dieta adotada. Ao permitirem que queijos e manteiga fossem ingeridos, quantidades apreciáveis de gordura também podem ter sido ingeridas, o que afetou os resultados. Interessantemente, os pacientes que não melhoraram com dieta com baixos teores de lactose, quando submetidos a dietas de exclusão responderam favoravelmente em 50%-67%

dos casos (Parker et al., 2001). Sabe-se que gorduras em geral não são bem toleradas por pacientes com SII e até 50%-70% dos pacientes referem intolerância a gordurosos (Halpert et al., 2007; Amarante, 2012).

As gorduras interferem enormemente nas funções intestinais. A ingestão de gorduras promove alterações na motilidade e no trânsito intestinal, exacerba o reflexo gastrocólico, incrementa a hipersensibilidade colônica e exerce efeitos sobre a nocicepção visceral (Bolim, 2009). Além disso, a gordura possui propriedade laxativa, causada pela liberação de colecistocinina (CCK) e concorre para a diminuição da consistência das fezes e aumento do número de evacuações (Heizer et al., 2009). Portanto, parte da melhora por nós observada no grupo de pacientes com SII e teste respiratório de hidrogênio negativo - e até mesmo no grupo com teste respiratório positivo - pode ter ocorrido pela redução concomitante de gorduras ao se implementar uma dieta isenta de lactose. Também não podemos afastar a possibilidade de que outros elementos do leite e derivados, tais como proteínas, participem na gênese dos sintomas nessa população de pacientes com SII (Khan; Chang, 2010; Brandtzaeg, 2010; Vesa et al., 1998).

Convém salientar que o motivo da melhora em ambos os grupos pode ter sido influenciado pela retirada de outros alimentos que habitualmente acompanham a prática da ingestão do leite tais como a sacarose (leite condensado, em preparações doces com creme de leite, chocolate, sorvete e o próprio açúcar utilizado na preparação do café com leite), cafeína, gordura (creme de leite, leite integral , etc), amido e fibras (FODMAPs – "**F**ermentable **O**ligo-, **D**i- and **M**ono-saccharides **A**nd **P**olyols) na forma de produtos à base de trigo (ex., pão, cereais em geral) (Bolin, 2009; Khan; Chang, 2010). O estudo de Amarante confirma essa relação ao verificar que pacientes com SII referem intolerância a chocolate, tortas/doces e cafeína, nas frequências de 41%, 31% e 41%, respectivamente (Amarante, 2012).

Carboidratos não absorvidos possuem efeito laxativo devido aos gases que distendem e estimulam o peristaltismo colônico e ao efeito osmótico exercido pelos ácidos graxos de cadeia curta – AGCC (produtos da

fermentação bacteriana sobre hidratos de carbono/fibras) e à capacidade de retenção de água das fibras ditas solúveis (capacidade de formar gel) (Quilici, 2008; Khan; Chang, 2010). Portanto, a retirada desses alimentos que acompanham a prática da ingestão do leite e derivados também pode ser um fator de melhora dos sintomas nos pacientes com SII.

Finalmente não podemos descartar que um efeito placebo tenha ocorrido em ambos os grupos. O efeito placebo na SII tem sido descrito em até 40%-70% dos pacientes (Parker et al., 2001; Briet et al., 1997). A atenção e o interesse devotados aos pacientes através dos telefonemas semanais, a preocupação com seus sintomas e o encorajamento para que eles atentassem e aderissem à dieta recomendada certamente fizeram com que os pacientes se sentissem mais amparados, protegidos e cuidados. É sabido que apoio psicológico, boa relação médico-paciente e medidas alternativas (ex., acupuntura) podem beneficiar pacientes com SII (Khan; Chang, 2010).

Diante dos nossos resultados, surge inevitavelmente a pergunta: vale a pena, em nosso meio, solicitar rotineiramente o teste respiratório de hidrogênio para má digestão de lactose em pacientes com diagnóstico de SII? A resposta é não, uma vez que os pacientes, na sua maioria, melhoraram da sua sintomatologia após dieta isenta de lactose, independentemente do resultado do teste respiratório.

A nosso ver, um teste terapêutico com dieta isenta de lactose é o suficiente para selecionar os pacientes com intolerância ao leite e derivados. Ademais, uma semana apenas de dieta costuma ser o suficiente para abrandar os sintomas tais como dor/desconforto abdominal, distensão e flatulência.

Nos pacientes que melhorarem completamente com a dieta isenta de lactose, devem ser feitas tentativas de ajuste na quantidade de leite e derivados que pode ser oferecida sem desencadeamento de sintomas. A exclusão total e definitiva da lactose da dieta deve ser evitada, pois tais restrições podem causar deficiência de cálcio, fósforo e vitaminas, com consequente diminuição da densidade mineral óssea e fraturas. Deve-se

atentar para a falta de cálcio em pacientes principalmente em climatério (menopausa), gestantes, crianças e adolescentes. Nos adolescentes e adultos jovens geralmente se recomenda cálcio na dieta de 1.200 a 1.500 mg por dia. Já nos adultos a quantia diária varia de acordo com o sexo e presença de menopausa. O cálcio deve ser suplementado caso esteja insuficiente na dieta, com monitorização e suplementação, se necessário, também de vitamina D. Atualmente há várias alternativas de alimentos (Anexo A1 e A2) com baixo teor ou com ausência de lactose que podem ser utilizadas no lugar do leite para repor o cálcio diário. As maiores concentrações de lactose encontram-se no leite e sorvete, enquanto que os queijos geralmente contêm quantidades menores de lactose por dia (Mattar; Mazo, 2010). Vale ressaltar que pacientes intolerantes à lactose, na sua maioria, toleram até 6-12g de lactose por dia (Mattar; Mazo, 2010).

Outras medidas podem contribuir para adaptação à lactose como, por exemplo, a sua ingestão junto com outros alimentos, o seu fracionamento ao longo do dia, o consumo de produtos lácteos fermentados (ex., iogurtes) e o uso de lactase e probióticos (Bourlioux; Pochart, 1988; Mattar; Mazo, 2010; Montalto et al., 2006).

Nos pacientes que não melhorarem com dieta isenta de lactose – ou melhorarem parcialmente-, outras intolerâncias deverão ser pesquisadas ao lado da manutenção de medicamentos (ex., antiespamóticos, antidiarreicos, antidepressivos, etc) (Amarante, 2012).

O teste respiratório de hidrogênio ou mesmo o genético - para pesquisa de má-digestão de lactose ficaria reservado, a critério médico, para os casos com objetiva, persistente, seletiva e evidente intolerância ao leite e derivados. Em tais pacientes, o uso de lactase e/ou orientações dietéticas (ver acima) é recomendado.

6 CONCLUSÕES

1. A frequência de teste respiratório de hidrogênio positivo, indicativo de má digestão de lactose, na população de pacientes com SII estudada foi de 41%.

2. Não houve diferença estatisticamente significante nas frequências de queixa prévia de intolerância ao leite e derivados nos grupos de pacientes com SII e teste respiratório positivo (48%) ou negativo (32%) (p = 0,151,n.s.);

3. Pacientes com SII e teste respiratório positivo reproduziram seus sintomas durante o teste mais frequentemente (94%) do que os com teste negativo (34%) (p<0,001). Da mesma forma, o escore de intensidade dos sintomas durante o teste respiratório foi maior no grupo com teste positivo (10,6) versus negativo (5,3) (p=0,006).

4. A dieta isenta de lactose promoveu melhora da sintomatologia em mais de 70% dos pacientes com SII, independentemente do resultado do teste respiratório de hidrogênio para avaliação da capacidade de digestão da lactose.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação pelos Comitês de Ética

MEDICINA
USP

São Paulo, 04 de dezembro de 2009.

Ilmo. Sr.
Dr. Aderson Omar Mourão Cintra Damião

Prezado Dr. Aderson,

Atendendo sua solicitação, a Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, em sua 155ª Reunião Ordinária de 03 de dezembro de 2009, **analisou e aprovou** o seu projeto de pesquisa, intitulado: "EFEITO DA DIETA COM RESTRIÇÃO DE LACTOSE EM PACIENTES COM SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL".

Atenciosamente,

Prof. Dr. Claudio Jose Caldas Bresciani
Vice-Presidente da Comissão Ético-Científica do
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

DE :GASTROCIRURGIA FAX :30697560 17 MAR. 2010 15:30 Pág. 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Diretoria Clínica

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq.

PARECER

PROTOCOLO DE PESQUISA Nº 0067/10	**Data de entrada: 17/11/2009** **Data sessão: 10/03/2010**

TÍTULO: Efeito da Dieta com Restrição de Lactose em Pacientes com Síndrome do Intestino Irritável

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Aderson Omar Mourão Cintra Damião

PESQUISADOR (A) EXECUTANTE: Marília Pinheiro César

DEPARTAMENTO: Gastroenterologia

CONSIDERAÇÕES DO RELATOR APROVADAS PELO PLENÁRIO:

Trata-se de protocolo de pesquisa em nível de mestrado prospectivo em que se avaliará os efeitos de dieta com restrição de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável, mediante submissão do paciente a dieta e realização de exames clínicos e laboratoriais. Os pesquisadores são vinculados à FMUSP. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é adequado. Há autorização do Departamento para realização da pesquisa. O projeto está bem elaborado, mas não traz o cronograma de trabalho (coleta dos resultados, análises preliminares, elaboração da dissertação), o que não é mera formalidade sobretudo em se tratando de trabalho a ser elaborado em curso de pós-graduação.

CONCLUSÃO: Devolvido para complementação do projeto de pesquisa.

ENVIAR Á CONEP	**SIM ( )** **INFORME A ÁREA TEMÁTICA:**	**NÃO (x)**

AS RESPOSTAS ÁS PENDÊNCIAS DEVERÃO SER APRESENTADAS NO PRAZO DE 60 DIAS

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente
CAPPesq-HCFMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05430 010 – São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 011-30696431: ramais 16,17,18 e 20 fax : 011 - 3069 6492 ramal 26
e-mail : coppesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq@hcnet.usp.br/secretariacappesq2@hcnet.usp.br/

MEDICINA
USP

São Paulo, 04 de dezembro de 2009.

Ilma.
Sra. Marília Pinheiro Cesar

Prezada Sra. Marília,

Atendendo sua solicitação, a Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, em sua 155ª Reunião Ordinária de 03 de dezembro de 2009, **analisou e aprovou** o seu projeto de pesquisa, intitulado: "EFEITO DA DIETA COM RESTRIÇÃO DE LACTOSE EM PACIENTES COM SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL".

Atenciosamente,

Prof. Dr. Claudio Jose Caldas Bresciani
Vice-Presidente da Comissão Ético-Científica do
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da Universidade De São Paulo - HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:..... Nº/AP.....
BAIRRO:.....
CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:.....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO:.....Nº/AP.....
BAIRRO:.....
CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Efeitos da Dieta com restrição de Lactose em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável**

PESQUISADOR: Marília Pinheiro César /Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião

CARGO/FUNÇÃO: mestranda/ orientador

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL : CRN Nº21484 / CRM 39270

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central da Disciplina de Gastroenterologia do HCFMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO □ RISCO MÉDIO □ RISCO BAIXO x RISCO MAIOR □

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

1 – **Desenho do estudo e objetivo(s):** Essas informações são fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar se há melhora nos sintomas de pacientes com a Síndrome do Intestino Irritável após seguir uma dieta com a retirada da lactose, que é um açúcar que existe no leite e seus derivados.

2 – Procedimentos que serão realizados: Você participará deste estudo após ser submetido a dois exames de laboratório chamados teste de hidrogênio respiratório e teste genético de intolerância a lactose. Estes exames avaliam se você tem dificuldade de absorver a lactose (açúcar do leite e seus derivados). No teste de hidrogênio você poderá sentir algum desconforto intestinal momentâneo. No exame genético, será coletada um pequena amostra se sangue (20 ml) ,para que possamos estudar se existem marcadores de intolerância a lactose em seu DNA. Após esse exame você deverá seguir por um mês uma dieta que não contém leite e derivados, orientada pela nutricionista, e responder algumas perguntas a respeito dos seus sintomas semanalmente.

5 – Benefícios para o participante: Se você seguir corretamente a dieta orientada, ela poderá ajudar a melhorar os sintomas da doença do intestino irritável, assim como poderá ajudar também a identificarmos os pacientes com maior dificuldade de absorver o leite e que necessitarão de tratamento específico. Poderá ocorrer benefício individual somente no fim do estudo.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos: Os procedimentos realizados nesse estudo são os de menor risco.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O principal investigador é a Dra. Marília Pinheiro César, que pode ser encontrada no endereço Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – bloco 4B, Telefone(s) 0xx11 7130-0098.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamentona Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Efeitos da Dieta com restrição de Lactose em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável.**

Eu discuti com a Dra. Marília Pinheiro César sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

ANEXO C – Critério de Bristol

ANEXO D - Orientação fornecida ao paciente da dieta isenta de lactose a ser seguida.

Alimentos que não deverão ser consumidos durante 1 mês de dieta:
leite; queijos; iogurte; requeijão; margarina; leite condensado; creme de leite; chocolate; bolos; tortas; sobremesas com leite condensado; molho branco; sorvete.
Atenção aos rótulos dos alimentos industrializados: não podem conter leite na fórmula/receita

ANEXO E – Ficha de avaliação do paciente

FICHA DO PACIENTE

SINTOMAS 0=SEM SINTOMA 1= LEVE 2= MODERADA 3=INTENSA		DIETA SEM LEITE E DERIVADOS			
	1ª VISITA	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
DOR ABDOMINAL (NA BARRIGA)					
DESCONFORTO ABDOMINAL (NÃO É DOR, É INCOMODO)					
DISTENSÃO ABDOMINAL / EMPACHAMENTO					
DIFICULDADE PARA EVACUAR					
URGÊNCIA PARA EVACUAR					
SENSAÇÃO DE EVACUAÇÃO INCOMPLETA					
ELIMINAÇÃO DE MUCO (CATARRO/PELE BRANCA) NAS FEZES					
ELIMINAÇÃO DE GASES					
DIARRÉIA OU INTESTINO PRESO?					

ANEXO F - Comparações dos escores do sintoma dor abdominal nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (resultado do teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X^2 Wald	**G.L.**	**p***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	0,593	1	0,4413
Intra-indivíduos (Tempo)	24,781	4	0,0001**
Interação	5,581	4	0,2327
			p**
V0 x V1	14,218	1	**0,0002**
V0 x V2	17,232	1	**0,0000**
V0 x V3	17,365	1	**0,0000**
V0 x V4	23,448	1	**0,0000**
V1 x V2	0,666	1	0,4144
V1 x V3	2,013	1	0,1559
V1 x V4	3,877	1	**0,0490**
V2 x V3	0,653	1	0,4191
V2 x V4	2,020	1	0,1553
V3 x V4	0,739	1	0,3899

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas
**Teste post-hoc da comparação dos tempos (quando diferença estatística significativa no fator intra-indivíduos). Os grupos T-HIDRO negativo e positivo foram comparados em cada tempo através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

ANEXO G - Comparações dos escores do sintoma desconforto abdominal nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (resultado do teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X^2 Wald	**G.L.**	**p***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	0,013	1	0,9103
Intra-indivíduos (Tempo)	23,182	4	0,0001
Interação	5,368	4	0,2516
	X^2 Wald	G.L.	p**
V0 x V1	14,14	1	**0,0002**
V0 x V2	16,065	1	**0,0001**
V0 x V3	17,537	1	**0**
V0 x V4	21,074	1	**0**
V1 x V2	1,883	1	0,17
V1 x V3	3,339	1	0,0677
V1 x V4	5,21	1	**0,0225**
V2 x V3	1,646	1	0,1995
V2 x V4	2,393	1	0,1218
V3 x V4	0,108	1	0,7429

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas
**Teste post-hoc da comparação dos tempos (quando diferença estatística significativa no fator intra-indivíduos). Os grupos T-HIDRO negativo e positivo foram comparados em cada tempo através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

ANEXO H - Comparações dos escores do sintoma distensão abdominal nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (resultado do teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X^2 Wald	**G.L.**	**p***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	1,026	1	0,3111
Intra-indivíduos (Tempo)	30,847	4	0
Interação	4,201	4	0,3794
			p**
V0 x V1	17,094	1	**0**
V0 x V2	12,685	1	**0,0004**
V0 x V3	20,451	1	**0**
V0 x V4	25,57	1	**0**
V1 x V2	0,029	1	0,8651
V1 x V3	2,147	1	0,1428
V1 x V4	3,756	1	0,0526
V2 x V3	3,554	1	0,0594
V2 x V4	4,617	1	**0,0317**
V3 x V4	0,305	1	0,5808

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas
**Teste post-hoc da comparação dos tempos (quando diferença estatística significativa no fator intra-indivíduos). Os grupos T-HIDRO negativo e positivo foram comparados em cada tempo através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

ANEXO I - Comparações dos escores do sintoma dificuldade para evacuar nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (resultado do teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X^2 Wald	**G.L.**	**p ***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	0,855	1	0,3552
Intra-indivíduos (Tempo)	6,745	4	0,1500
Interação	1,329	4	0,8564

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas

ANEXO J - Comparações dos escores do sintoma urgência para evacuar nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X^2 Wald	**G.L.**	**p ***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	11,887	1	0,0006
Intra-indivíduos (Tempo)	17,040	4	0,0019
Interação	7,980	4	0,0923
			p **
V0 x V1	10,027	1	**0,0015**
V0 x V2	14,471	1	**0,0001**
V0 x V3	13,301	1	**0,0003**
V0 x V4	15,905	1	**0,0001**
V1 x V2	3,301	1	0,0692
V1 x V3	4,417	1	**0,0356**
V1 x V4	5,019	1	**0,0251**
V2 x V3	0,885	1	0,3469
V2 x V4	1,153	1	0,2830
V3 x V4	0,001	1	0,9753

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas
**Teste post-hoc da comparação dos tempos (quando diferença estatística significativa no fator intra-indivíduos). Os grupos T-HIDRO negativo e positivo foram comparados em cada tempo através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

ANEXO L - Comparações dos escores do sintoma sensação de evacuação incompleta nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (resultado do teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X² Wald	**G.L.**	**p***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	4,469	1	0,0345
Intra-indivíduos (Tempo)	38,825	4	0
Interação	5,012	4	0,2861
	X² Wald	G.L.	**p****
V0 x V1	21,088	1	**0**
V0 x V2	24,582	1	**0**
V0 x V3	36,182	1	**0**
V0 x V4	26,36	1	**0**
V1 x V2	0,232	1	0,6297
V1 x V3	0,612	1	0,4342
V1 x V4	0,162	1	0,6875
V2 x V3	0,254	1	0,614
V2 x V4	0,004	1	0,9507
V3 x V4	0,086	1	0,7691

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas
**Teste post-hoc da comparação dos tempos (quando diferença estatística significativa no fator intra-indivíduos). Os grupos T-HIDRO negativo e positivo foram comparados em cada tempo através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

ANEXO M- Comparações dos escores do sintoma eliminação de muco nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (resultado do teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X^2 Wald	**G.L.**	**p***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	3,486	1	0,0619
Intra-indivíduos (Tempo)	2,858	4	0,5818
Interação	2,127	4	0,7124

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas

ANEXO N - Comparações dos escores do sintoma eliminação de gases nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (resultado do teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X^2 Wald	**G.L.**	**p***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	0,253	1	0,615
Intra-indivíduos (Tempo)	67,827	4	0
Interação	9,059	4	0,0596
	X^2 Wald	G.L.	p **
V0 x V1	24,048	1	**0**
V0 x V2	33,609	1	**0**
V0 x V3	57,98	1	**0**
V0 x V4	61,211	1	**0**
V1 x V2	2,133	1	0,1442
V1 x V3	10,348	1	**0,0013**
V1 x V4	12,913	1	**0,0003**
V2 x V3	10,098	1	**0,0015**
V2 x V4	8,065	1	**0,0045**
V3 x V4	0,663	1	0,4155

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas
**Teste post-hoc da comparação dos tempos (quando diferença estatística significativa no fator intra-indivíduos). Os grupos T-HIDRO negativo e positivo foram comparados em cada tempo através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

ANEXO O - Comparações dos escores do sintoma diarreia ou constipação nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (resultado do teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X^2 Wald	**G.L.**	**p ***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	1,660	1	0,1977
Intra-indivíduos (Tempo)	19,387	4	0,0007
Interação	3,350	4	0,5011
	X^2 Wald	G.L.	p**
V0 x V1	6,466	1	**0,0110**
V0 x V2	7,616	1	**0,0058**
V0 x V3	4,016	1	**0,0451**
V0 x V4	17,805	1	**0,0000**
V1 x V2	0,451	1	0,5018
V1 x V3	0,008	1	0,9297
V1 x V4	4,656	1	**0,0310**
V2 x V3	1,087	1	0,2971
V2 x V4	2,861	1	0,0908
V3 x V4	4,909	1	**0,0267**

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas
**Teste post-hoc da comparação dos tempos (quando diferença estatística significativa no fator intra-indivíduos). Os grupos T-HIDRO negativo e positivo foram comparados em cada tempo através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

ANEXO P - Comparações dos escores totais nos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e com má digestão de lactose (teste respiratório do hidrogênio positivo, n=33) e naqueles com SII e com digestão normal de lactose (teste respiratório do hidrogênio negativo ou normal, n=47) entre as várias semanas, ao longo das 4 semanas de tratamento com dieta isenta de lactose, considerando o grupo T-HIDRO (resultado do teste de hidrogênio) como fator entre-indivíduos e o tempo como fator intra-indivíduo. Teste estatístico de Wald

	X^2 Wald	**G.L.**	**p***
Entre-indivíduos (T-HIDRO)	1,119	1	0,2902
Intra-indivíduos (Tempo)	66,959	4	0,0000
Interação	7,434	4	0,1146
	X^2 Wald	G.L.	p**
V0 x V1	44,206	1	**0,0000**
V0 x V2	35,687	1	**0,0000**
V0 x V3	44,936	1	**0,0000**
V0 x V4	60,466	1	**0,0000**
V1 x V2	1,616	1	0,2037
V1 x V3	5,818	1	**0,0159**
V1 x V4	12,839	1	**0,0003**
V2 x V3	4,057	1	**0,0440**
V2 x V4	7,885	1	**0,0050**
V3 x V4	1,979	1	0,1595

* ANOVA não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas
**Teste post-hoc da comparação dos tempos (quando diferença estatística significativa no fator intra-indivíduos). Os grupos T-HIDRO negativo e positivo foram comparados em cada tempo através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

ANEXO Q - Média dos scores na entrada e na semana 1 e a porcentagem de contribuição na queda do score total

	v0	v1	queda	Contribuição para a queda do escore total
dor abd	1,89	1,43	0,46	15,3%
desconf abd	1,91	1,49	0,42	14,0%
distens abd	1,85	1,37	0,48	16,0%
dif evac	0,69	0,62	0,07	2,3%
urgencia evac	1,22	0,9	0,32	10,7%
sens evac incomp	1,74	1,27	0,47	15,7%
elimin muco	0,28	0,23	0,05	1,7%
eliminac gases	2,19	1,73	0,46	15,3%
diarreia	1,17	0,9	0,27	9,0%
escore total	**12,95**	**9,95**	**3**	

ANEXO R - Média dos scores na entrada e na semana 2 e a porcentagem de contribuição na queda do score total.

	v0	v2	queda	Contribuição para a queda do escore total
dor abd	1,89	1,36	0,53	14,2%
desconf abd	1,91	1,31	0,60	16,1%
distens abd	1,85	1,36	0,49	13,2%
dif evac	0,69	0,64	0,05	1,3%
urgencia evac	1,22	0,72	0,50	13,4%
sens evac incomp	1,74	1,21	0,53	14,2%
elimin muco	0,28	0,22	0,06	1,6%
eliminac gases	2,19	1,54	0,65	17,5%
diarreia	1,17	0,88	0,29	7,8%
escore total	**12,95**	**9,23**	**3,72**	

ANEXO S - Média dos scores na entrada e na semana 3 e a porcentagem de contribuição na queda do score total.

	v0	v3	queda	Contribuição para a queda do escore total
dor abd	1,89	1,28	0,61	13,5%
desconf abd	1,91	1,21	0,70	15,5%
distens abd	1,85	1,22	0,63	14,0%
dif evac	0,69	0,54	0,15	3,3%
urgencia evac	1,22	0,60	0,62	13,7%
sens evac incomp	1,74	1,16	0,58	12,9%
elimin muco	0,28	0,22	0,06	1,3%
eliminac gases	2,19	1,31	0,88	19,5%
diarreia	1,17	0,89	0,28	6,2%
escore total	**12,95**	**8,44**	**4,51**	

ANEXO T - Média dos scores na entrada e na semana 4 e a porcentagem de contribuição na queda do score total

	v0	v4	queda	Contribuição para a queda do escore total
dor abd	1,89	1,19	0,70	14,0%
desconf abd	1,91	1,17	0,74	14,8%
distens abd	1,85	1,15	0,70	14,0%
dif evac	0,69	0,44	0,25	5,0%
urgencia evac	1,22	0,60	0,62	12,4%
sens evac incomp	1,74	1,17	0,57	11,4%
elimin muco	0,28	0,22	0,06	1,2%
eliminac gases	2,19	1,28	0,91	18,2%
diarreia	1,17	0,73	0,44	8,8%
escore total	**12,95**	**7,96**	**4,99**	

ANEXO U - Escore total (desvio padrão) antes e depois da dieta isenta de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável de acordo com a Avaliação Final Global (AFG) do paciente após 4 semanas de dieta isenta de lactose. Divisão em 3 categorias: sem melhora; melhora discreta; melhora substancial ou completa em pacientes com teste respiratório positivo = T-HIDRO positivo

	T-HIDRO positivo (n=33)		
AFG	**V0**	**V4**	**p**
0 **n=7**	9,29 (3,20)	7,57 (4,89)	0,109
1 **n=13**	13,92 (4,46)	9,62 (4,46)	0,012
2,3 **n=13**	13,54 (4,86)	5,46 (4,88)	< 0,001

AFG = 0 - Sem Melhora
AFG = 1 – Melhora Discreta
AFG = 2 – Melhora Substancial
AFG = 3 – Melhora Completa

ANEXO V - Escore total (desvio padrão) antes e depois da dieta isenta de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável de acordo com a Avaliação Final Global (AFG) do paciente após 4 semanas de dieta isenta de lactose. Divisão em 3 categorias: sem melhora; melhora discreta; melhora substancial ou completa no grupo com teste respiratório negativo = T-HIDRO negativo

	T-HIDRO negativo		
AFG	**V0**	**V4**	**p**
0 **n=14**	11,93 (4,30)	13,07 (5,41)	0,645
1 **n=9**	14,00 (8,90)	8,44 (3,24)	0,007
2,3 **n=24**	13,39 (4,23)	5,13 (4,64)	< 0,001

ANEXO X - Escore total (desvio padrão) antes e depois da dieta isenta de lactose em pacientes com síndrome do intestino irritável de acordo com a Avaliação Final Global (AFG) do paciente após 4 semanas de dieta isenta de lactose. Divisão em 3 categorias: sem melhora; melhora discreta; melhora substancial ou completa no aspecto geral

	GERAL (n=80)		
AFG	**V0**	**V4**	**p**
0 **n=21**	11,05 (4,09)	11,24 (5,77)	0,623
1 **n=22**	13,95 (4,53)	9,14 (3,97)	< 0,001
2,3 **n=37**	13,49 (4,34)	5,54 (4,92)	< 0,001

AFG = 0 - Sem Melhora
AFG = 1 – Melhora Discreta
AFG = 2 – Melhora Substancial
AFG = 3 – Melhora Completa

ANEXO Z – Frequência (percentual) e média (desvio padrão) do AFG e valores p da diferença do AFG entre os grupos T- Hidro negativo e positivo

AFG	**T-HIDRO**		**p**
	Negativo (n=47)	**Positivo (n=33)**	
Sem Melhora (AFG=0 ou 1); n=21	14 (29,8%)	7 (21,2%)	
Melhora média (AFG=2); n=22	9 (19,1%)	13 (39,4%)	0,135*
Melhora Boa (AFG=3 ou 4); n=37	24 (51,1%)	13 (39,4%)	
GERAL	2,22 (1,05)	2,24 (0,87)	0,913**

* teste Qui-quadrado de Pearson.
* teste de Kruskal-Wallis.

ANEXO A1 – Orientações nutricionais sobre produtos e alimentos isentos de lactose.

PRODUTO – FABRICANTE

Achocolatado Orgânico – Native
Adoçante Stevita – Stevita
Alfarroba (alimento semelhante ao chocolate) – Carob House
Alimento de soja sabor iogurte – Batavo (não é iogurte, mas tem aspecto similar)
Barrinhas de Banana – Banana Power
Bebida Láctea Zymil Sabores – Parmalat
Bebida à base de soja para crianças AdeS Nutrikids – Unilever
Biscoitos diversos – Jasmine
Biscoitos diversos – Nazinha
Bolacha de arroz integral – Name
Chantilly vegetal – diversas marcas
Creme de soja – Batavo Naturis
Creme de Arroz – Isola Bio
Creme vegetal – Becel sabor original
Chocolate Chocolife – Chocolife
Chocolate Kakaobonne para cobertura – Kakaobonne
Chocolate Nestlé Classic Zero – Nestlé
Chocolate Ouro Moreno – Ouro Moreno
Chocolate Serra do Conduru – Nugali
Chocolates diversos sem lactose – diversas marcas
Creme Vegetal Qualy Vita – Sadia
Creme Vegetal Soya – Bunge
Creme de soja – Batavo Naturis
Diet Shake Bioslim -Herbarium
Extrato de Soja Integral SoyVida – Olvebra
Fibra de Soja SoyVida – Olvebra
Geleias e chá de Hibiscus – Flor dos Hibiscus
Iogurte caseiro sem lactose / sem proteínas do leite – BioRich
Iogurte sem lactose e sem açúcar LacFree – Verde Campo
Leites baixa lactose – diversas marcas
Leite de arroz em pó – Amandín
Leite de Batata DariFree – Vance's Foods
Leite de soja – Ades
Leite de soja em pó – Supra Soy
Leite de soja para fins culinários Mais Vita Pura Soja – Yoki Alimentos
Leite semi-desnatado baixa lactose – Frimesa
Leites vegetais de arroz, amendoas e aveia – La Finestra Sul Cielo e Isola Bio
Mingau Vitalon – Gold Nutrition
Molho Pesto sem lactose – Casa da Ovelha
Panetones sem lactose – diversas marcas
Pastas de soja Dip Soy – Dip Soy
Queijos Feta e Pecorino Toscano sem lactose – Casa da Ovelha
Queijo Minas Padrão sem lactose – Fazenda Carnielli
Queijo Samsoe sem lactose – Casa da Ovelha
Refeições prontas – Fugini
Salgadinhos e biscoitos – diversas marcas
Sopas Instantâneas – Ferla
Sobremesa de soja Naturis – Batavo
Sobremesa a base de frutas Fruitier – Batavo
Sorvetes sem lactose – Amoratto Sorvetes
Sorvetes sem lactose – diversas marcas
Sweet Nut Cream (creme de cacau e avelã) – LaFinestra Sul Cielo

ANEXO A1 – Orientações nutricionais sobre produtos e alimentos isentos de lactose (Mattar; Mazo, 2010)

Tabela 2 - Conteúdo de lactose no leite, produtos lácteos e alguns produtos manufaturados

Alimento	Tipo	Porcentagem por peso
Leite	Desnatado *	4,8
	Semi- desnatado*	4,7
	Integral*	4,6
	Condensado, integral, adoçado *	12,3
	Pó desnatado *	52,9
	Evaporado, integral*	8,5
	Cabra	4,4
	Humano	7,2
	Ovelha	5,1
Creme	Único	2,2
	Duplo	1,7
	Amargo	2,7
	Creme fraiche	2,1
	Imitação de creme, por exemplo, Elmlea, Tip Top, Dream Topping	2,3-6,8
Queijo	Brie / camembert	Traços
	Cheddar	0,1
	Requeijão	4,4
	Requeijão, reduzido de gordura	7,3
	Queijo Cottage	3,1
	Queijo Cottage, reduzido de gordura	3,3
	Queijo cremoso	Traços
	Dinamarquês azul	Traços
	Stilton	0,1
	Edam / gouda	Traços
	Feta	1,4
	Queijo de cabra	0,9
	Mussarela	Traços
	Parmesão	0,9
	Fatias de queijo processado	5,0
Iogurte	Natural	4,7
	Fruta	4,0
	Iogurte de beber	4,0
	Fromage frais natural	4,0
	Fromage frais de fruta	3,0
	Tzatziki (com pepinos)	0,3
Pudins	Milkshake comum	4,5
	Sorvete de baunilha não lácteo	4,8
	Sorvete de baunilha lácteo	5,2
	Sorvete de chocolate	4,7
	Arroz doce	3,9
	Creme feito com leite integral	5,2
	Mousse de chocolate	3,8

* Leite de vaca

ANEXO A2 – Tabela de alimentos e suas respectivas quantidades de lactose e, cálcio por 100 ml ou por medida caseira (Mattar; Mazo, 2010; TACO, 2003)

Tipos de leite/ 100 ml	Lactose (g)	Cálcio (mg)
Vaca, integral	4,9g	118
Vaca, desnatado	5,1 / 4,8*	121
Vaca, semi desnatado	4,7	
Humano	9,5 / 7,2 *	33
Cabra	5,4 / 4,4 *	190
Cereais (aveia, arroz)	ISENTO	
Leite baixa lactose	1.0 g/ L	
Soja	3,8	36

Alimentos com baixo teor de lactose	Medida caseira/ g	Lactose (g)	Cálcio (mg)
Requeijão	1colher de sopa cheia	4,4 (100 g)	169.5
Queijo prato	1 fatia média	traços	126.0
Queijo parmesão	1 colher de sopa	0,9 (100g)	171.0
Queijo minas	1 fatia grande		274.0
	1 fatia média		205.0
Yakult	1 unidade (80ml)		45.9
Iogurte	1 unidade 200ml	4,7 (100g)*	240.0
margarina			

Alimentos sem lactose	Medida caseira/ g	Cálcio (mg)
Siri	100g	107.0
Sardinha em conserva	100g	402.0
Peixe	1 filé / posta	50 - 60
Pão integral	1 fatia	12.2
Ovo	1 gema	22.9
	1 clara	5.4
Folha mostarda	1 colher grande	165.0
Melancia	1 fatia grande	22.0
Mamão	1 unidade grande	106.0
Lentilha	1 concha média	37.0
Laranja	1 unidade	96.0
Goiaba	1 unidade grande	50.0
Grão de bico	1 colher média	94.0
Couve	2 folhas grandes	287.0
Bacalhau	1 pedaço grande	594.0
Agrião	1 prato raso	94.0
Abacaxi	1 fatia média	13.5
Abobrinha	1 escumadeira	38.0
Feijão branco cozido	100 g	90 .0
Couve manteiga crua	100 g	145.0
Brócolis cru	100 g	47 .0
Peixe (sardinha, manjuba, traíra)	100 g	500.0

ANEXO A3 - Cápsulas de lactase disponíveis no mercado atualmente

Lactaid Original – 3.000 FCC (200mg de lactase)	
	Lactaid Fast Act – 9.000 FCC (600 mg de lactase)
Lactrase – 3.000 FCC (200 mg de lactase)	
	Lacdose Original Strength – 125 mg de lactase
Say Yes to Dairy – 3.000 FCC (200mg de lactase)	

ANEXO A4 - Suplementos com lactase e outras enzimas disponíveis no mercado atualmente

Prolactazyme Forte – Formulado com um complexo de enzimas. Além da lactase este suplemento possui bromelina, lípase, papaína, amilase, lactobacilos acidophillus e bulgaricus, auxiliando na digestão da lactose, proteínas, gorduras e carboidratos.

Ultra Diary Support – Formulado com 3 tipos de enzima, de forma a atuar na melhora da digestão de gorduras, lactose e proteínas, além de conter lactobacilos acidophillus e lactobacilos Rhamnosus. A lactase auxilia na digestão da lactose, a lípase auxilia a digestão de gorduras e a protease na de proteínas.

8. REFERÊNCIAS

Amarante D. Aspectos nutricionais na população de pacientes com síndrome do intestino irritável atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, da Universidade de São Paulo; 2013. [prelo, defesa em 2013].

Almon R, Engfeldt P, Tysk C, et al. Prevalence and trends in adult-type hypolactasia in different age cohorts in Central Sweden diagnosed by genotyping for the adult type hypolactasia-linked LCT-13910C>T mutation. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:165-70.

American College of Gastroenterology: IBS Task Force. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:S1-S35.

Apostolou E, Pelto L, Kirjavainen PV, et al. Differences in the gut bacterial flora of healthy and milk-hypersensitive adults, as measured by fluorescence *in situ* hybridization. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;30(3):217-21

Barclay SB. Um consenso nacional sobre a síndrome do intestino irritável. In: Federação Brasileira de Gastroenterologia. *A gastroenterologia no Brasil II.* São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p. 269-91.

Bernardes-Silva CF, Pereira AC, Mota GFA, et al. Lactase persistence/non-persistence variants, C/T_13910 and G/A_22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. *Clin Chim Acta*. 2007;386:7-11.

Böhmer CJ, Tuynman ARE. The clinical relevance of lactose malabsorptionin in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:1013-6.

Böhmer CJ, Tuynman ARE. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:941-4.

Bolin T. IBS or intolerance*? Aust Fam Phys*. 2009;38:962-5.

Bourlioux P, Pochart P. Nutritional and health properties of yogurt. *World Rev Nutr Diet.* 1988;56:217-58.

Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:380-400.

Briet F, Pochart P, Marteau P, et al. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? *Gut.* 1997;41:632-5.

Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1407-30.

Cash D, Chey, WD. Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34:205-20.

Chang L, Lee OY, Naliboff B, et al. Sensation of bloating and visible abdominal distention in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3341-7.

Comitê Executivo Brasileiro - Inquérito nacional sobre a síndrome do intestino irritável. *GED*. 2000;19(Supl 1):S11.

Damião AOMC, Sipahi AM, Moraes-Filho JPP. Síndrome do intestino irritável: impacto sobre a qualidade de vida. *Rev Bras Med.* 2003;60:11-6.

Damião AOMC, Amarante D, Pinheiro-César M, et al. Absorção de nutrientes. In: Zaterka S, Eisig JN, editores. *Tratado de gastroenterologia:* da graduação à pós-graduação. São Paulo: Atheneu; 2011. p.187-205.

Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, et al. Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:887-95.

Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated, multicomponent treatment approach. *Ann Inter Med.* 1992;116:1009-16.

Drossman DA, Richter JE, Talley NJ, et al. *The functional gastrointestinal disorders*: diagnosis, phatophysiology and treatment. Virginia: McLean; 1994.

Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130:1377-90.

Farup PG, Monsbakken KW, Vandvik PO. Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: Prevalence and symptoms. A case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:645-9.

Francesconi, CFM; Passos, MCF; Haddad MT, et al. *Síndrome do intestino irritável* - Visão integrada ao Roma III. 2a ed. São Paulo: Segmento Farma Editores; 2008. v.1.

Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints*. Isr Med Assoc J*. 2000;2:583-7.

Gupta D, Ghoshal UC, Misra A, et al. Lactose intolerance in patients with irritable bowel syndrome from Northern India: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:2261-5.

Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, et al. Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization, and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:553-9.

Halpert A, Dalton CB, Palsson O, et al. What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National Survey on Patient Educational Needs in IBS and development and validation of the Patient Educational Needs Questionnaire (PEQ). *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1972-82.

Hamilton LH. *Breath tests and gastroenterology*. 2nd ed. Milwaukee: QuinTron Instruments; 1998.

Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP, et al. Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome criteria. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1279-82.

Heizer WD, Southern S, McGovern S. The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:1204-14.

Hertzler SR, Huynn BC, Savaiano DA.(a) How much lactose is low lactose? *J Am Diet Assoc*. 1996;96:243-6.

Hertzler SR, Savaiano DA. (b) Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:232-6.

Hotelling H, Pabst MR. Rank correlation and tests of significance involving no

assumption of normality. *Ann Math Statist.* 1936;7:29-43.

Hovde O, Farup PG. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption – which one is the best. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:82.

Jain AP, Gupta OP, Jajoo UM, et al. Clinical profile of irritable bowel syndrome at a rural based teaching hospital in Central India. K. *J Assoc Phys India* 1991;39:385-6.

Johnson AO, Semenya JG, Buchowski MS, Enwonwu CO, Scrimshaw NS. Adaptation of lactose maldigesters to continued milk intakes. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:879-81.

Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:565-81.

King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome*. Lancet*. 1998;352:1187-9.

Lewis, S.J; Heaton, K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-4.

Lisker R, Solomans NW, Perez-Briceno R, et al. Lactase and placebo in the management of the irritable bowel syndrome: a double-blind, cross-over study. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:756-62.

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

Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al*.* Funcional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1480-91.

Lu CL, Chen CY, Lang HC, et al. Curret patterns of irritable bowel syndrome in Taiwan: the Rome II questionnaire on a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:1159-69.

Mann, Henry B.; Whitney, Donald R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Mathematical Statistics*. 1947;18(1):50-60.

Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, et al. Single nucleotide polymorphism C/T-13910, located upstream of the lactase gene, associated with adult-type hypolactasia: validation for clinical practice. *Clin Biochem*. 2008;41:628-30.

Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, et al. Frequency of LCT-13910C>T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. *Nutr J*. 2009;8:46.

Mattar R, Monteiro MS, Silva JMK, et al. LCT-22018G>A single nucleotide polymorphism is a better predictor of adult-type hypolactasia/lactase persistence in Japanese-Brazilians than LCT-13910C>T. *Clinics*. 2010a;65:1399-400.

Mattar R, Mazo DFC. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas coma biologia molecular. *Rev Assoc Med Bras*. 2010b;56:230-6.

Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain axis: from basic understanding treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2006;131:1925-42.

Metz G, Jenkins DJ, Peters TJ, et al. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet*. 1975;24:1155-7.

Mertz H, Morgan V, Tanner G, et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and non-painful rectal distension. Gastroenterology. 2000;118:842-8.

Milla PJ. Irritable bowel syndorme in childhood. *Gastroenterology*. 2001;120:287-90.

Miszputen SJ, Ambrogini JRO. Síndrome do Intestino Irritável. In: Miszputen SJ. Guia de Gastroenterologia. 2a ed. São Paulo: Manole; 2007. p. 333-46.

Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG, et al. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:667-72.

Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol*. 2006;12:187-91.

Moraes Filho JP, Barbuti RC. Doenças funcionais do aparelho digestivo. *Rev Bras Med.* 1997;54 :130-8.

Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med.* 1975;293:1232-5.

Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1391-5.

Parker TJ, Woolner JT, Prevostb AT, et al. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:219-25.

Parodi A, Greco A, Savarino E, et al. May breath test be useful in diagnosis of IBS patients? An Italian study. *Gastroenterology*. 2007;132(Suppl 1):A192.

Pelto L, Salminen S, Lilius EM, et al. Milk hypersensitivity--key to poorly defined gastrointestinal symptoms in adults. *Allergy*. 1998a;53:307-10.

Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, et al. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy.* 1998b; 28:1474-9.

Pelto L, Impivaara O, Salminen S, et al. Milk hypersensitivity in young adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:620-4.

Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3503-6.

Spearman, C. (1904). The proof and measurement of association between two things. *Amer J Psychol.* 1904;15:72-101.

Quilici FA. Tratamento. In: Quilici FA, Francesconi CF, Passos MCF; Haddad MT, Miszputen SJ. *Síndrome do intestino irritável*: visão integrada ao Roma III. São Paulo: Segmento Farma Editores; 2008. p. 108-10.

Quigley EMM. The use of probiotics in functional bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34:533-45.

Rao SS. Belching, bloating, and flatulence. How to help patients who have troublesome abdominal gas. *Postgrad Med*. 1997;101:263-78.

Saad R, Chey WD. Breath Tests for Gastrointestinal Disease: The Real Deal or Just a Lot of Hot Air? *Gastroenterology*. 2007;133:1763-6.

Saad R, Chey WD. The role of breath tests in clinical GI practice. *Gastroenterology*. 2007;133:1763-6.

Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1910-5.

Sander G, Francesconi CF, Mazzoleni LE,et al. Brazilian prevalence of irritable bowel syndrome: a population-based study. *Gastroenterology*. 2008;134(Suppl 1):A-217.

Satta PU, Anania C, Astegiano M, et al. H2-breath testing for carbohydrate malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29 (Suppl. 1):1-49.

Sciarretta G, Giacobazzi G, Verri A, et al. Hydrogen breath test quantification and clinical correlation of lactose malabsorption in adult irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1984;29:1098-104.

Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001;48:14-9.

Sevá-Pereira A, Beiguelman B. Primary lactose malabsorption in healthy Brazilian adult Caucasoid, negroid and mongoloid subjects. *Arq Gastroenterol*. 1982;19:133-8.

Simrén M, Mansson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2001;63:108-15.

Scrimshaw NS, Murray EB. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(Suppl 4):1079-159.

Schryver AMP, Samsom M. New developments in the treatment of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(Suppl 232):38-42.

Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3541-6.

Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2003;124:1662-71.

Szilagyi A, Malolepszy P, Hamard E, et al. Comparison of a real-time polymerase chain reaction assay for lactase genetic polymorphism with standard indirect tests for lactose maldigestion. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:192-6.

Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet*. 2002;360:555-64.

Thompson WG, Longstreth GF, Dossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999;45:1143-7.

Tolliver BA, Herrera JL, DiPalma JA. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:176-8.

Tolliver BA, Jackson MS, Jackson KL, et al. Does lactose maldigestion really play a role in the irritable bowel syndrome? *J Clin Gastroenterol*. 1996;23:15-7.

Valenzuela J, Alvarado J, Cohen H, et al. Um consenso latino-americano sobre a Síndrome do Intestino Irritável. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:325-343

Vernia P, Ricciardi MR, Frandina C, et al. Lactose malabsorption and irritable bowel syndrome. Effect of a long-term lactose-free diet. *Ital J Gastroenterol.* 1995;27:117-21.

Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. Lactose malabsorption, irritable bowel syndrome and self-reported milk intolerance? *Dig Liver Dis*. 2001;33:234-9.

Vernia P, Marinaro V, Argnani F, et al. Self-reported milk intolerance in irritable bowel syndrome: what should we believe? *Clin Nutr.* 2004;23:996-1000.

Vesa TH, Seppo LM, Marteau PR, et al. Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(4):710-5.

Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr.* 2000;19:165S-175S.

Yacavone RF, Locke GR, Provenzale DT, et al. Quality of life measurement in gastroenterology: What is available? *Am J Gastroenterol*. 2001;96:285-97.

Zhou Q, Verne GN. New insights into visceral hypersensitivity – clinical implications in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:349-55.