

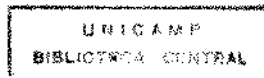
Elizete Aparecida Lomazi

***EFEITOS DA INGESTÃO PROLONGADA DE
LACTOSE, APÓS O DESMAME, SOBRE O ESTÔMAGO
E INTESTINOS DELGADO E GROSSO DE RATOS.***

*Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Pediatría, da Faculdade de Ciências Médicas, da
Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do
Título de Doutor em Pediatría.*

Orientador: *Prof. Dr. Edgard Ferro Collares*

Campinas, 1995



UNIDADE	BC		
N.º CHAMADA	L837e		
V.	E.		
TOMADA	26.013		
PROC.	4.33/95		
C	<input type="checkbox"/>	D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00		
DABA	02/11/95		
N.º CPD	C.m.00019624-5		

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

Lomazi, Elizete Aparecida

L837e Efeitos da ingestão prolongada de lactose, após o desmame, sobre o estômago e intestinos delgado e grosso de ratos. / Elizete Aparecida Lomazi. Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientador : Edgard Ferro Collares

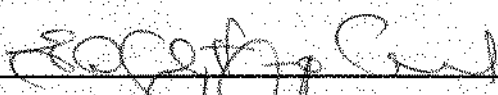
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Dissacaridases. 2. Esvaziamento gastrico. 3. Intestinos. I. Collares, Edgard Ferro. II Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

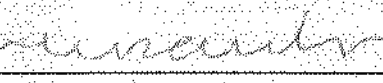
Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

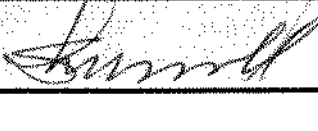
Membros:

1. Edgard Ferro Collares 

2. Paulo Eduardo M. R. da Silva 

3. Vera Maria S. Belaniero 

4. Maria Ines Machado Fernandes 

5. Sergio Zucoloto 

Curso de pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 06/09

Ao Estevão

Agradecimentos

- Ao Prof. Dr. Edgard Ferro Collares, pela orientação e pela participação efetiva no desenvolvimento deste trabalho, e também, pela presença fundamental em minha carreira universitária.

- Ao Prof. Dr. Sérgio Zucoloto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, pela colaboração com a bibliografia.

- À Prof^ª. Dr^ª. Eliane Maria Ingrid Amstaldn, do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, que possibilitou a utilização de equipamentos para o estudo anatomopatológico.

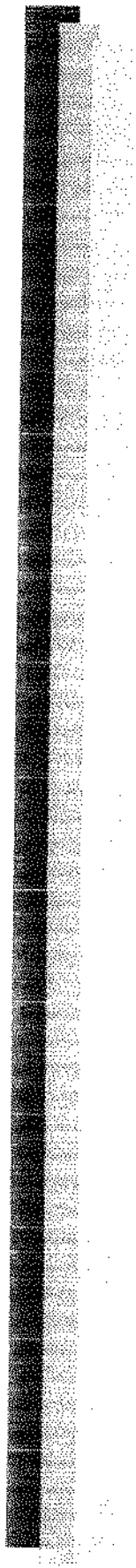
- Ao Prof. Konradin Metze, coordenador do Laboratório de Anatomia Patológica do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, e aos seus funcionários que prepararam os cortes histológicos.

- À técnica Maria Cristina Fernandes Alvim do Laboratório de Pediatria do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da UNICAMP.

- À bióloga Marise Mello Carnelossi Brunelli do Laboratório de Investigação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

- Ao Prof. Dr. Sigisfredo Luís Brenelli e aos funcionários da Seção de Apoio Didático da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

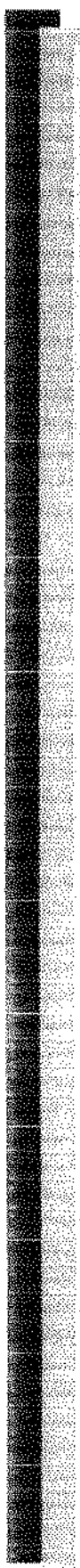
Este trabalho foi realizado com auxílio financeiro do Fundo de Apoio ao Ensino e à pesquisa-FAEP. Solic. Nº 0773/93



SUMÁRIO

RESUMO.....	i
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	11
2.1. ANIMAIS E DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	12
2.2. COMPOSIÇÃO DAS RAÇÕES.....	14
2.3. REFEIÇÕES DE PROVA.....	14
2.4. AVALIAÇÃO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO.....	15
2.4.1. PROVA DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO.....	15
2.4.2. DETERMINAÇÃO DA RETENÇÃO GÁSTRICA.....	16
2.5. TRATAMENTO DADO AO ESTÔMAGO, INTESTINO DELGADO, CECO-APÊNDICE E CÓLON.....	17
2.5.1. MEDIDA DO COMPRIMENTO DO INTESTINO DELGADO.....	17
2.5.2. MEDIDA DO VOLUME EXTERNO DO CECO-APÊNDICE E CÓLON.....	18
2.5.3. PESO ÚMIDO.....	18
2.5.4. MORFOMETRIA.....	19
2.5.5. DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DA LACTASE.....	20
2.6. DOSAGEM DA PROTEÍNA TOTAL PLASMÁTICA.....	20
2.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
3. RESULTADOS.....	22
3.1. EVOLUÇÃO PONDERAL.....	23
3.2. DOSAGEM DA PROTEÍNA TOTAL PLASMÁTICA.....	24

3.3. ESTÔMAGO.....	25
3.3.1. PESO ÚMIDO.....	25
3.3.2. ESVAZIAMENTO GÁSTRICO.....	26
3.4. INTESTINO DELGADO.....	28
3.4.1. PESO ÚMIDO.....	28
3.4.2. MEDIDA DO COMPRIMENTO.....	29
3.4.3. MORFOMETRIA.....	29
3.4.4. ATIVIDADE DA LACTASE NO INTESTINO DELGADO.....	38
3.5. INTESTINO GROSSO.....	38
3.5.1. VOLUME EXTERNO DO INTESTINO GROSSO, CECO E CÓLON.....	38
3.5.2. PESO ÚMIDO DO INTESTINO GROSSO, CECO E CÓLON.....	41
4. DISCUSSÃO.....	43
5. CONCLUSÕES.....	57
6. APÊNDICES.....	59
7. SUMMARY.....	74
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77



RESUMO

Noventa e seis ratos Wistar, machos, com quatro semanas de vida, foram utilizados para avaliar alterações morfofuncionais do estômago e dos intestinos delgado e grosso, secundárias à ingestão prolongada de ração com adição de lactose.

Os animais, divididos em dois grupos: Controle e Experimental, receberam, por quatro semanas, ração apropriada em que, para o grupo Experimental, 20g de amido foram substituídos por lactose em igual quantidade.

O peso dos animais foi aferido no início do estudo e, depois, semanalmente. Em 48 animais de cada grupo, no 28^o dia, foram realizadas provas de esvaziamento gástrico com refeições líquidas contendo lactose (5 ou 10%) ou proporções iguais de glicose+galactose (5 ou 10% na concentração final). Após as provas de esvaziamento gástrico, em 12 animais de cada grupo, o estômago e intestinos delgado e grosso foram retirados para determinação do peso úmido, comprimento do intestino delgado e volume externo do intestino grosso. Nos mesmos animais, foi realizada a dosagem de atividade da lactase no intestino delgado. Em seis animais de cada grupo, foi feita avaliação histológica em segmentos obtidos no duodeno, jejuno alto, intestino delgado médio e íleo terminal, através da morfometria das camadas serosa - muscular, criptica e vilositária, assim como determinação do tamanho celular.

A evolução do peso dos animais, nos dois grupos, foi semelhante até o 14^o dia. A partir da aferição no 21^o dia, o grupo Experimental passou a apresentar peso significativamente inferior. No estômago e intestino delgado, os valores relativos de peso úmido foram superiores no grupo Experimental. O mesmo fenômeno foi observado para os valores de comprimento do intestino delgado. Os valores absolutos e relativos de volume externo do intestino grosso e ceco foram significativamente superiores no grupo que ingeriu ração com lactose, sendo o mesmo observado com relação ao peso úmido destes segmentos e do cólon. O estudo morfométrico demonstrou que a altura da vilosidade, no íleo terminal, foi significativamente superior no grupo Experimental. Quanto ao esvaziamento gástrico, os resultados das retenções para as soluções de lactose a 5 e 10% não foram diferentes entre os grupos. Por outro lado, foram observados valores de retenção gástrica estatisticamente inferiores no grupo Experimental, em relação ao Controle, para a refeição de prova de

glicose+galactose na concentração final de 5%. A atividade da lactase, no intestino delgado, foi mais elevada no grupo Experimental, embora com diferença não-significativa.

Concluiu-se que a ingestão de ração com adição de lactose, por ratos após desmame e durante quatro semanas, prejudicou o ganho ponderal e determinou alterações nos segmentos do trato gastrointestinal estudados. As modificações foram mais intensas quanto mais distal o segmento avaliado, alcançando expressão máxima no intestino grosso.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

EG.....	Esvaziamento gástrico
RG.....	Retenção gástrica
RP.....	Refeição de prova
C.....	Grupo Controle
E.....	Grupo Experimental
G+Ga....	Solução de glicose+galactose
L.....	Solução de lactose



1. INTRODUÇÃO

A dieta básica do ser humano inclui três grupos de macronutrientes: carboidratos, gorduras e proteínas. Os carboidratos constituem a principal fonte energética (BURTON, 1968). Quimicamente, estes compostos são poliidroxiáldeídos, cetonas e seus derivados, com uma fórmula empírica fundamental $(CH_2O)_n$, que varia desde açúcares com três carbonos até polímeros complexos. A maioria dos carboidratos é proveniente dos vegetais e, entre os de origem animal, são mais importantes: o glicogênio, equivalente animal do amido; a lactose, açúcar do leite de mamíferos; e a ribose, açúcar de cinco carbonos relacionado com os ácidos nucléicos animais (LEBENTHAL & ROSSI, 1981; ROBINSON, 1987).

De acordo com a estrutura química, os carboidratos são classificados em mono, oligo e polissacarídeos (PIKE & BROWN, 1984). Os oligossacarídeos são compostos por dois a dez monossacarídeos unidos através de ligações glicosídicas e os polissacarídeos são formados por cadeias maiores (LEBENTHAL & ROSSI, 1981). Os carboidratos representam a principal fonte de ingestão calórica na alimentação da maioria dos adultos ocidentais: cerca de 350g são ingeridos diariamente. O amido é o principal carboidrato consumido, correspondendo, na dieta norte-americana, a 50% do total e, freqüentemente, a mais de 70% nas dietas de alguns países em desenvolvimento; em segundo lugar está a sacarose, compreendendo cerca de 25% da ingestão destes nutrientes e, por fim, a lactose que corresponde a aproximadamente 10% (PIKE & BROWN, 1984).

Durante a lactância, quando a dieta é constituída principalmente por leite, os carboidratos fornecem 35 a 55% da ingestão calórica, e a lactose representa importante fração desta ingestão, podendo, no lactente, ser o único carboidrato consumido (ANDERSON, MEEUWISSE, FOMON, 1976).

A lactose é composta por dois monossacarídeos: glicose e galactose unidos por ligação β (1-4). É sintetizada na glândula mamária de mamíferos a partir da glicose sanguínea, no final da gestação e durante a lactação (KRETCHMER, 1971). Sua concentração no leite varia de espécie, tendo uma relação direta com a concentração de gorduras e proteínas (PALMITER, 1969). O leite humano contém a mais alta concentração de lactose - 7% (PALMITER, 1969). A digestão da lactose, dos demais dissacarídeos e dos

polissacarídeos, depende da quebra de suas ligações pela ação de enzimas do trato digestivo. As amilases, salivar e pancreática, são responsáveis pela hidrólise intraluminal do amido. A digestão dos produtos de hidrólise do amido, da sacarose e da lactose ocorre por ação das dissacaridases, que são enzimas de superfície localizadas na membrana das microvilosidades da célula epitelial do intestino delgado (COLLARES, GALVÃO, FERNANDES, 1994).

Na mucosa intestinal do homem, foram identificadas três β -galactosidases: a hetero β -galactosidase citoplasmática, a β -galactosidase ácida lisossomial e a β -galactosidase neutra ou lactase neutra (MAESTRACCI, PREISER, HEDGES, 1975). As β -galactosidases ácida e citoplasmática, provavelmente, não exercem papel funcional na digestão da lactose. A hidrólise deste dissacarídeo ocorre por ação da β -galactosidase neutra. Esta enzima apresenta atividade máxima à temperatura de 37°C em pH entre 5,5 e 6,0 (FLATZ, 1987).

A concentração da lactase é máxima nos enterócitos das porções média e distal da vilosidade, sendo que, nas células em divisão da cripta, não há evidência da presença da enzima (NORDSTROM & DAHLQVIST, 1973).

Em adultos humanos, a atividade da lactase é maior no jejuno proximal e médio (NEWCOMER & MCGILL, 1966). Tanto no sentido proximal como no distal, as concentrações da enzima vão diminuindo de maneira variável, sendo mais baixas no duodeno e no íleo. No intestino delgado do embrião humano, a lactase pode ser detectada a partir da 8ª semana de gestação. Os níveis são baixos até a 23ª semana e aumentam acentuadamente durante o terceiro trimestre, sendo que no recém-nascido a termo os níveis são máximos (DAHLQVIST & LINDBERG, 1966; MOBASSALEH *et al.*, 1985). Em prematuros, a capacidade de hidrólise está reduzida a 1/3 (AURICCHIO, RUBINO, MURSET, 1965), mas os níveis elevam-se rapidamente, de forma independente da ingesta alimentar; com duas semanas de vida, a tolerância à lactose nessas crianças é semelhante à das nascidas a termo (JARRET & HOLMAN, 1966). Após o nascimento, a atividade da lactase apresenta uma curva de desenvolvimento semelhante em quase todos os mamíferos: a capacidade é elevada no período neonatal, persiste durante a fase de lactância e, a partir do desmame, ocorre uma diminuição progressiva (KRETCHMER, 1971). Na maioria dos humanos, a atividade

enzimática segue este padrão de desenvolvimento, com declínio acentuado por volta dos quatro a cinco anos de vida. O adulto possui atividade dez a 20 vezes menor que o recém-nascido (ASP & DAHLQVIST, 1974). Em determinados grupos populacionais, no entanto, a concentração e a ação digestiva de lactase mantêm-se durante toda a vida (ALLIET, KRETCHMER, LEBENTHAL, 1989).

Para explicar a distribuição regional e étnica da baixa atividade da lactase no adulto, duas explicações foram sugeridas. A primeira assume que ocorreria indução de lactase pela lactose e argumenta que, em áreas onde leite e derivados não constituem dieta tradicional de adultos (tais como África e Ásia), o declínio na atividade enzimática é devido à ausência do açúcar na dieta (BOLIN & DAVIS, 1970). A segunda hipótese sugere que a diminuição da lactase é de origem genética (ROSENSWEIG, 1971). KRETCHMER (1971) descreveu estudo em adultos que permaneceram incapazes de digerir lactose quando avaliados por testes de tolerância, seis meses após ingestão diária de 50g de lactose, demonstrando que não ocorrem mudanças adaptativas na atividade da lactase intestinal em humanos. Atualmente aceita-se a hipótese genética. Muitos estudos correlacionaram a distribuição étnica e regional da lactase e intolerância à lactose em adultos (SIMOONS, 1978; FLATZ, 1987; SCRIMSHAW & MURRAY, 1988a), mostrando que a maioria da população mundial adulta apresenta deficiência da enzima, transmitida por herança recessiva, e que a persistência de níveis altos é codificada por gene autossômico dominante.

A regulação do declínio nos níveis da lactase é provavelmente secundária a uma complexa combinação de fatores, incluindo decréscimo na transcrição pelo RNA-mensageiro, que resulta em diminuição de síntese enzimática e incremento na degradação da enzima (ESCHER *et al.*, 1992; HARVEY *et al.*, 1995). A diminuição chega aos níveis de 5 a 10% em relação ao nascimento (ASP & DAHLQVIST, 1974) e pode instalar-se desde os seis meses de vida (COOK, 1967), até os 20 anos (MONTGOMERY *et al.*, 1991).

Além da hipolactasia do tipo adulto, duas outras condições primárias determinam alterações nos níveis enzimáticos: a alactasia congênita e a intolerância congênita à lactose. A alactasia congênita é situação rara, associada à herança autossômica recessiva, que determina atividade da lactase praticamente nula na mucosa intestinal,

condição que persiste durante a vida. Clinicamente, caracteriza-se por sinais e sintomas decorrentes da não digestão da lactose, com diarreia, vômitos e desidratação. A intolerância congênita à lactose é entidade distinta da alactasia congênita, sob aspectos clínicos e patológicos. Manifesta-se desde o nascimento, mas apresenta evolução autolimitada. Caracteriza-se principalmente por vômitos, sendo a diarreia ausente ou de menor intensidade. Na investigação laboratorial, identifica-se acidose metabólica, aminoacidúria e elevação da uréia sanguínea, estando a atividade da lactase parcialmente reduzida. A patogenia é desconhecida (LEBENTHAL & ROSSI, 1981; FAGUNDES NETO, 1991).

Processos de origem adquirida podem alterar a mucosa do intestino delgado, diminuindo os níveis de lactase e determinando má digestão secundária de lactose. Entre estes, há diarreia aguda (LEE, 1984), diarreia persistente (PENNY, PAREDES, BROWN, 1989), diarreia crônica (ALLIET *et al.*, 1989), desnutrição protéico-calórica humana (MEHRA *et al.*, 1994), doença celíaca (MERCER, EAGLES, TALBOT, 1990), intolerância à proteína do leite de vaca (SNYDER, 1992), infestação por *Giardia lamblia* (PETTOELLO-MANTOVANI *et al.*, 1989), uso de quimioterápicos (MONTGOMERY, JONAS, GRANT, 1982) e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (YOLKEN *et al.*, 1991). Nestas condições, o déficit enzimático decorre da localização mais apical nas vilosidades (NORDSTROM & DAHLQVIST, 1973) e das concentrações inferiores em relação às outras dissacaridases (DAHLQVIST & LINDBERG, 1966). Na maioria das vezes, com a resolução da causa básica, os níveis enzimáticos retornam ao padrão preexistente, o que ocorre após semanas ou meses (LEE, 1984).

Na situação de deficiência de lactase na mucosa intestinal, a lactose permanece na luz do intestino delgado, produzindo, por ação osmótica, fluxo de líquidos e eletrólitos e determinando distensão das alças intestinais, estímulo do peristaltismo e diarreia com eliminação de fezes líquidas (CHRISTOPHER & BAYLESS, 1971; BÜLLER & GRAND, 1990). No intestino grosso, parte do carboidrato não absorvido é fermentado por bactérias anaeróbias, resultando em produção de ácidos graxos de cadeia curta e gases (hidrogênio, gás carbônico e gás metano) (CASPARY, 1986). A queda do pH e o aumento da osmolaridade, no intestino grosso, comprometem a absorção, aumentando o débito fecal.

A má digestão da lactose caracteriza-se clinicamente por flatulência, distensão e cólicas abdominais e, ainda, diarreia com fezes aquosas e ácidas (FAGUNDES NETO, 1991). A diarreia pode apresentar-se de forma aguda e intensa, levando à desidratação (geralmente nos defeitos congênitos), e/ou evoluir de forma crônica (mais comumente nos defeitos secundários). As fezes são líquidas, espumosas, às vezes com muco e com odor ácido. As evacuações têm grande volume e são explosivas. Frequentemente observa-se lesão perineal em consequência do elevado conteúdo de ácidos nas fezes (COLLARES *et al.*, 1994).

Manifestações particulares da má digestão da lactose podem ser observadas na criança lactente, em crianças maiores ou em adultos. Nos primeiros dois anos de vida, quando a lactose corresponde a um significativo percentual das calorias ingeridas, a perda crônica pode levar à desnutrição (LISKER & AGUILAR, 1978). Em crianças maiores ou em adultos, a diarreia, às vezes, não é o quadro dominante, podendo ser observadas apenas cólicas, distensão abdominal e flatulência (GUDMAND-HOYER, 1994). A ausência de diarreia pode indicar a possibilidade de adaptação colônica no sentido de reabsorver o excesso de líquido resultante do efeito osmótico no intestino delgado (BOND *et al.*, 1980; JOHNSON *et al.*, 1993).

A intensidade dos sintomas gastrintestinais, decorrentes da má digestão do carboidrato, é determinada por uma série de fatores, dentre eles a quantidade de açúcar ingerido (WELSH, 1967; JONES *et al.*, 1976; LISKER & AGUILAR, 1978), a velocidade de esvaziamento gástrico (WELSH, 1967; WELSH & HALL, 1977; TRONCON *et al.*, 1983), o tempo de trânsito intestinal (WELSH, 1967; READ *et al.*, 1980) e a capacidade de reabsorção de líquidos e calorias pelo intestino grosso (BOND *et al.*, 1980; RUPPIN & SOERGEL, 1981; HOLTUG *et al.*, 1992).

Uma análise dos relatos do consumo de leite por vários grupos populacionais indica que a maioria dos consumidores de lactose, com baixos níveis de atividade da lactase, pode ingerir quantidades variáveis de leite e derivados sem apresentar sintomas ou ter manifestações mínimas de má digestão (SCRIMSHAW & MURRAY, 1988b). Esta observação, aliada à significativa prevalência da hipolactasia em adultos e das causas

adquiridas de intolerância (SCRIMSHAW & MURRAY, 1988a; VILLAKO & MAAROOS, 1994), tem justificado estudos clínicos e experimentais no sentido de investigar mecanismos de adaptação à má digestão do carboidrato.

Em 1907, ¹PLIMMER publicou os primeiros estudos que identificaram ausência ou diminuição acentuada da lactase no intestino delgado de mamíferos adultos e divulgaram a associação do açúcar com diarreia. Observação subsequente demonstrou que a atividade era mais elevada em recém-nascidos humanos quando comparados a adultos (HEILSKOV, 1951). A partir de então, avaliações em uma série de animais permitiram elaborar curvas completas do desenvolvimento da atividade enzimática, concluindo-se que, embora haja pequenas diferenças quanto ao tempo exato em que a atividade máxima é alcançada - o que depende do estado de maturidade das espécies ao nascimento -, a configuração geral da curva é semelhante para praticamente todos os mamíferos (DOELL & KRETCHMER, 1962). Entre estes, o rato apresenta padrão semelhante de evolução ontogenética na síntese desta dissacaridase na mucosa do intestino delgado. Os níveis são altos ao nascimento e, na terceira semana de vida (desmame), os valores declinam a menos de 10% da atividade neonatal (KOLDOVSKY, 1981). Esta informação tem possibilitado o delineamento de inúmeros estudos experimentais.

A administração da lactose por períodos prolongados (cinco a 12 semanas) a ratos adultos, com deficiência ontogenética de lactase, promove aumento da atividade da enzima (FISCHER, 1957; GIRARTED, RICHTERICH, ANTENER, 1964; BOLIN, PIROLA, DAVIS, 1969) e esta elevação está associada com aumento correspondente na capacidade de hidrólise da lactose *in vivo* (BOLIN, McKERN, DAVIS, 1971; LEICHTER *et al.*, 1984). No entanto, as concentrações da enzima obtidas por indução não atingem as encontradas no animal lactente (YEH & HOLT, 1985; TADESSE, 1990). No homem, todas as tentativas de induzir aumento da atividade enzimática pela ingestão de lactose falharam, mesmo quando os períodos de administração foram longos (KNUDSEN *et al.*, 1968; KRETCHMER, 1971; GILAT *et al.*, 1972; LEREBOURS *et al.*, 1989). Contudo, a observação de que a maioria dos indivíduos passou a não ter mais sintomas, após um período de ajustamento, sugere a participação de mecanismos de adaptação.

¹ PLIMMER, R.H.A. apud KRETCHMER, N. - Memorial lecture: lactose - a historical perspective. *Gastroenterology*, 61:805-813, 1971.

Alterações nos segmentos distais do trato gastrointestinal foram identificadas e elucidaram aspectos morfofuncionais destes mecanismos. COLLARES, ROSSI, MACEDO (1985a,b) verificaram que, em ratos adultos, ração com teor elevado de lactose promove dilatação do intestino grosso, particularmente do ceco. Esta modificação foi interpretada como adaptação que repercute em aumento na capacidade de absorção de líquidos e eletrólitos. COLLARES (1988), em estudo do equilíbrio hídrico em ratos após o desmame, recebendo ração com elevada concentração de lactose, observou que, inicialmente, os animais apresentaram diarreia, e a ingestão de água aumentou cinco vezes quando comparada com ratos que ingeriram sacarose. A partir da segunda semana, a ingestão hídrica do grupo que recebia lactose passou a ser semelhante à do grupo-controle e, ao mesmo tempo, houve desaparecimento da diarreia. Os dados sugerem um ajuste no sentido de recuperação de líquidos pelo intestino grosso. Esta possibilidade também foi sugerida em crianças com má digestão de lactose e que apresentavam constipação intestinal crônica, sintoma que foi atribuído a uma elevada capacidade de absorção de líquidos pelo cólon (PEREIRA FILHO & BARBIERI, 1984).

Quanto às alterações anatômicas, PIRK & SKALA (1972) evidenciaram, através de exames radiológicos, que, em humanos com intolerância à lactose, a administração de leite provoca dilatação de cólon e ceco. Entre estas mudanças adaptativas também foi identificado, experimentalmente, aumento de peso do intestino grosso em ratos (FISCHER, 1957; KIM, BENEVENGA, GRUMMER, 1978).

As bases histológicas da adaptação no intestino grosso foram estudadas por MACEDO (1991), que verificou aumento na espessura da camada muscular e hiperplasia epitelial no ceco e cólon, refletindo-se em aumento do peso da víscera.

Ao lado da recuperação de líquidos, foi também identificado, em animais de experimentação e em humanos, que as conseqüências da perda energética, decorrentes da má digestão de lactose, podem ser reduzidas através da absorção de produtos da fermentação bacteriana do carboidrato (BOND & LEVITT, 1976, McNEILL, CUMMINGS, JAMES, 1978; BOND *et al.*, 1980). O açúcar não digerido em nível proximal pode ser, em parte, degradado por bactérias anaeróbias no íleo inferior e, principalmente, no

intestino grosso (LIFSHITZ, 1981), resultando na formação de ácidos graxos de cadeia curta, substratos metabólicos que são absorvidos pelo cólon, e contribuem para diminuir a perda calórica (CUMMINGS, 1983).

O envolvimento do estômago e intestino delgado, nos processos adaptativos à má digestão de lactose, tem sido menos estudado. Dentro da fisiopatologia das manifestações de intolerância ao açúcar, considera-se a participação da velocidade de esvaziamento gástrico. Os receptores duodenais, responsáveis pela modulação do esvaziamento de carboidratos, são ativados após a hidrólise dos dissacarídeos (ELIAS *et al.*, 1968). Verificações em indivíduos com má digestão de lactose mostraram que refeição contendo este açúcar apresenta menor retenção gástrica, por unidade de tempo, do que naqueles em que a hidrólise é eficiente (GUIX-GARCIA *et al.*, 1977; WELSH & HALL, 1977). Dados experimentais sustentaram estas observações clínicas demonstrando que, em ratos com deficiência ontogenética da lactase, a retenção gástrica de solução de lactose aos 10, 20 e 30 minutos foi menor que a de outros dissacarídeos (maltose e sacarose) que podem ser hidrolizados por aqueles animais (COLLARES, BELANGERO, SILVA, 1991). Com base nestas informações, aventou-se hipótese de que a ingestão prolongada de ração com lactose, por ratos, após o desmame, pudesse interferir em mecanismos envolvidos no esvaziamento gástrico de soluções contendo este carboidrato.

Com relação ao intestino delgado, sabe-se que este órgão apresenta grande capacidade de adaptação a uma série de condições em que há comprometimento das funções de digestão e absorção. Estudos experimentais, envolvendo ressecção intestinal, têm sido utilizados como modelo na avaliação dessas mudanças adaptativas (NYGAARD, 1967). No epitélio intestinal, os mecanismos fisiológicos básicos que possibilitam adaptação consistem na capacidade de renovação celular e na elevada rapidez com que este processo se desenvolve (WILLIAMSON, 1982). Além disso, o aumento do calibre das alças e a diminuição da motilidade intestinal são outros fenômenos que conferem a manutenção da capacidade de absorção de líquidos e nutrientes, mesmo após ressecções amplas (DOWLING & BOOTH, 1967). Outras evidências, indicativas da capacidade de ajuste do intestino delgado, podem ainda ser citadas: variações nas concentrações de amilase salivar (SQUIRES, 1953) e pancreática (ZOOPI *et al.*, 1972) em função da concentração de amido

na dieta; alterações nas concentrações da sacarase e maltase, relacionadas à qualidade e quantidade do carboidrato introduzido na alimentação, observadas experimentalmente em animais (SOARES, COLLARES, BRASIL, 1976) e no homem (ROSENSWEIG, 1975) e, ainda, variações na síntese das enzimas proteolíticas pancreáticas com as modificações na composição da dieta (JOHNSON, HURWITZ, KRETCHMER, 1977). Estes exemplos sugerem a possibilidade de que, a adição de lactose na ração de ratos com deficiência ontogênica de lactase pode desencadear mudanças anatômicas e/ou funcionais neste segmento do trato gastrointestinal.

Na condução de pacientes com má digestão de lactose, além das dietas de exclusão do açúcar e a reposição da enzima por adição de β -galactosidase ao leite (MEADOW *et al.*, 1990; GALVÃO, FERNANDES, SAWAMURA, 1995), a manutenção da ingestão de quantidades moderadas de lactose é uma medida que possibilita adaptação e tolerância (JOHNSON, *et al.*, 1993).

Considerando-se os aspectos mencionados, foi desenvolvido um estudo experimental com o objetivo de avaliar as possíveis repercussões da ingestão continuada de ração com adição de lactose, após o desmame, no estômago e intestinos, delgado e grosso, de ratos.



2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. ANIMAIS E DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Foram empregados no estudo 96 ratos Wistar, machos, que, a partir de 4 semanas de vida, ficaram alojados no Laboratório de Pediatria Geral, do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, onde permaneceram por 4 semanas. Todos os animais foram fornecidos pelo Biotério Central da UNICAMP.

Após a pesagem, em balança da marca Filizola com sensibilidade para 1 grama, aferida antecipadamente e no próprio local do experimento, os animais foram divididos em dois grupos: Controle e Experimental, pareados de acordo com o peso e a data de nascimento e alocados em duas gaiolas coletivas, contendo, no máximo, 12 animais cada. Para identificação, foram realizadas marcas permanentes nas orelhas que permitiram o reconhecimento do animal até o final do estudo. O grupo Experimental recebeu, durante 4 semanas, ração acrescida de lactose monoidratada na quantidade de 20g por 100g de peso final de mistura. O grupo Controle, com o mesmo número de animais, recebeu ração em que a quantidade equivalente de lactose foi substituída por amido.

Durante o período, os animais permaneceram sob as mesmas condições ambientais recebendo a ração pré determinada e água *ad libitum*. Todos os animais foram novamente pesados no 7^o, 14^o, 21^o, 27^o e 28^o dias do estudo, sendo esta última pesagem com os animais em jejum de 20 horas. Todas as determinações foram realizadas após este período.

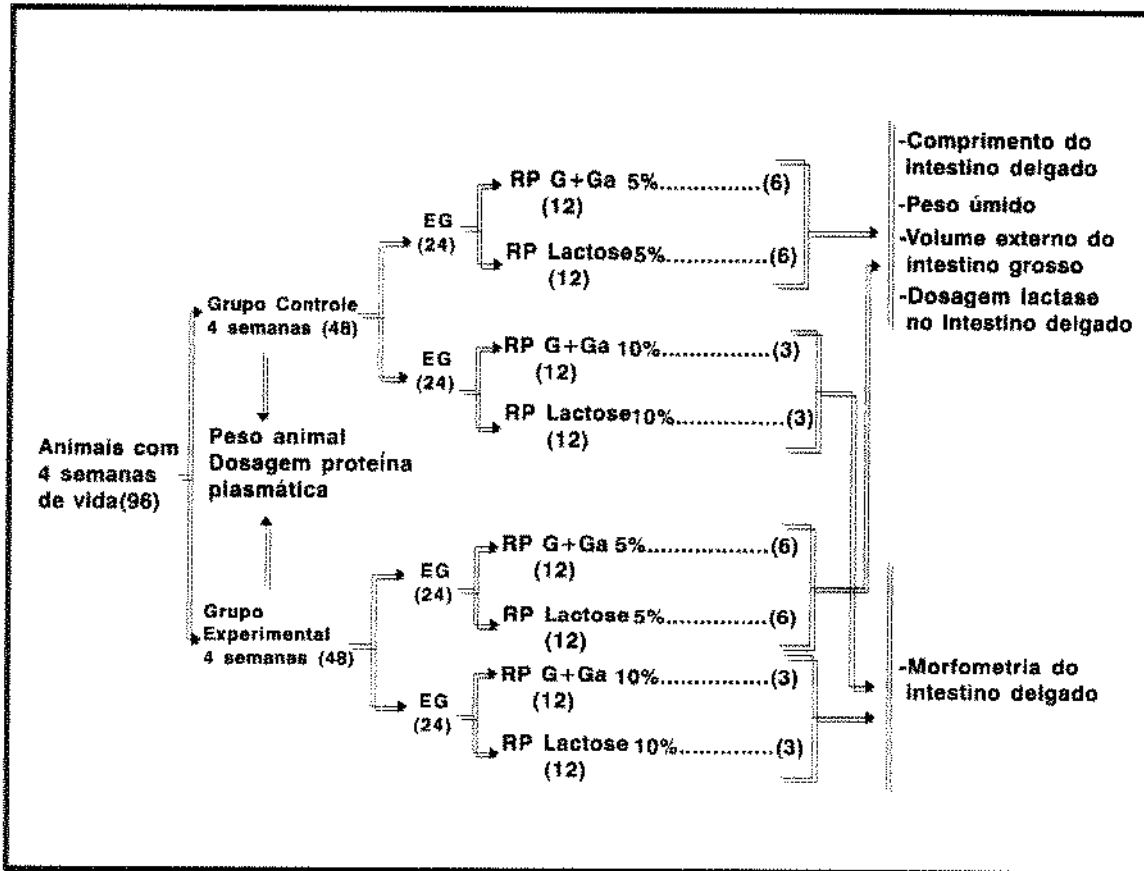
Diariamente as gaiolas eram limpas e observava-se a consistência das fezes.

O experimento foi delineado conforme o esquema apresentado na Figura 1.

Foram empregados para estudo do esvaziamento gástrico, no 28^o dia, 96 animais, 48 de cada grupo utilizando-se como refeição de prova lactose ou a mistura, em quantidades iguais, de glicose + galactose, nas concentrações finais de 5% e 10%. Dos 48 animais empregados na prova do esvaziamento gástrico com soluções a 5%, 24 foram utilizados para outras determinações, a saber, peso úmido do estômago, intestino delgado e grosso, comprimento do intestino delgado, volume externo do intestino grosso e dosagem

da lactase no intestino delgado. Finalmente, o estudo morfométrico foi realizado em 6 animais de cada grupo, dos empregados na prova de esvaziamento gástrico com soluções a 10%.

Fig.1. Delineamento do estudo



() = N^o de animais
 RP = Refeição de prova
 EG = Esvaziamento gástrico
 G = Glicose
 Ga = Galactose

2.2. COMPOSIÇÃO DAS RAÇÕES

A composição da ração, em percentagem (p/p), destinada a cada um dos grupos (SANTOS, 1978; NOVELLI, 1993), foi a seguinte:

	GRUPO CONTROLE % (p/p)	GRUPO EXPERIMENTAL % (p/p)
Caseína	20,0	20,0
Amido	55,5	35,5
Lactose monoidratada	-----	20,0
Óleo de soja	11,0	11,0
Farelo de trigo	5,0	5,0
Óleo de fígado de bacalhau	1,0	1,0
Mistura de sais (AOAC, 1965a)	5,0	5,0
Mistura de vitaminas (AOAC, 1965b)	2,0	2,0
Tartarato de colina	0,5	0,5
TOTAL	100,0	100,0

2.3. REFEIÇÕES DE PROVA

Para estudo do esvaziamento gástrico, foram utilizados dois tipos de refeição de prova: solução aquosa de lactose (REAGEN LABORATÓRIOS) e solução aquosa de uma mistura em proporções iguais de glicose (MERCK S.A. INDÚSTRIAS QUÍMICAS) com galactose (MERCK S.A. INDÚSTRIAS QUÍMICAS) nas concentrações finais de 5 e 10% (p/v), infundidas à temperatura ambiente e marcadas com fenolsulfonftaleína (PSP) na concentração de 6,0 mg/dl. Para preparo da solução aquosa de lactose foi utilizada lactose monoidratada cuja percentagem de água, de acordo com as especificações do laboratório, constantes no rótulo, é de 4,9958%. Para a solução de glicose+galactose empregou-se glicose monoidratada com 9,0831% de água. No preparo das soluções, foram feitas as correções deste conteúdo de água no momento das pesagens dos carboidratos. O volume

empregado foi de 2,0 ml/100g de peso do animal, utilizando-se para este cálculo, o peso determinado 2 horas antes da avaliação da retenção gástrica. As osmolalidades das soluções para RP de glicose + galactose a 5 e 10% foram de 319 mOsm/kg e 598 mOsm/kg, respectivamente. Para soluções de lactose a 5 e 10% foram de 178 mOsm/kg e 318 mOsm/kg, respectivamente. Todas as refeições tiveram o pH ajustado para valores entre 6,30 e 6,40. Este ajuste foi feito pela solução que, logo após o preparo, apresentava o pH mais elevado. O ajuste foi feito pela adição de gotas de solução de hidróxido de sódio 2 N. O pH das RP foi determinado em potenciômetro RENÊ GRAF - COMERCIAL E TÉCNICA S.A. e a osmolalidade em osmômetro da ADVANCED INSTRUMENTS LABORATORIES.

2.4. AVALIAÇÃO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

2.4.1. Prova do esvaziamento gástrico

Ao final de quatro semanas, os grupos foram divididos em dois subgrupos de acordo com as soluções a serem utilizadas na prova de esvaziamento gástrico.

Vinte horas antes da avaliação da RG, os animais foram pesados, separados em gaiolas individuais numeradas e colocados em jejum, recebendo apenas água *ad libitum*, que foi retirada pouco antes do estudo.

O estudo do esvaziamento gástrico foi realizado durante o dia, entre as 13 e 16 horas. O tempo estabelecido para determinação da RG foi de 15 minutos. A técnica utilizada para tubagem orogástrica e obtenção do resíduo gástrico foi descrita por BELANGERO & COLLARES (1991) e realizada da seguinte maneira:

O animal é imobilizado por um auxiliar sendo fixada a região interescapular, patas traseiras e cauda, mantendo-se a cabeça e o corpo alinhados e o ventre voltado para cima. A seguir, nesta posição, é introduzida até o estômago uma sonda, composta por haste

de metal provida de luz central e uma oliva multiperfurada na extremidade distal, acoplada a uma seringa através de cateter de polietileno nº 6, tendo o conjunto um comprimento total de 50 cm. A chegada da sonda ao estômago é indicada por rápida queda de resistência após a passagem pelo cárdia. O corpo do animal é rapidamente colocado em posição vertical e o volume da refeição de prova infundido por gravidade em, aproximadamente, 10 segundos. Após a infusão da refeição de prova, é retirada a sonda e disparado o cronômetro.

O animal retorna à gaiola individual e, após 13 minutos e 30 segundos, é transferido para uma campânula de vidro saturada de éter etílico (CHEMCO INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA), onde permanece por 45 segundos. Ao término desse tempo, o animal é fixado a uma superfície plana, mantido anestesiado sob inalação com éter, através de um funil, e a sonda orogástrica é reintroduzida.

O abdômen é aberto no sentido longitudinal e o piloro clampeado ao tempo estabelecido.

O resíduo gástrico é aspirado, e a seguir, feitas 4 lavagens, com 2 ml de água destilada por vez, sempre com a mesma seringa e com o objetivo de retirar marcador eventualmente remanescente. Certifica-se da retirada total do conteúdo gástrico através de visualização direta, retira-se, então, a sonda orogástrica sob pressão negativa. O volume total, resíduo e líquido de lavagem, é transferido para uma proveta graduada de 25 ml, a sonda e seringa de aspiração lavadas com 1 ml de água destilada por três vezes, acrescentando-se este volume à proveta. O volume total obtido é anotado (volume B).

2.4.2. Determinação da retenção gástrica

A retenção gástrica foi determinada através da técnica descrita por GUPTA & BRANS (1978) obedecendo às seguintes etapas: do volume total recuperado (B) foram retirados 2,0 ml e transferidos, em duplicata, para balões volumétricos de 10 ml, aos quais foram acrescentados 5,0 ml de fosfato trissódico (MERCK S.A. INDÚSTRIAS QUÍMICAS) na concentração de 27,5 g/l, sendo o volume final completado com água destilada. O mesmo procedimento foi empregado com 1,0 ml da refeição de prova. As leituras foram realizadas em fotocolorímetro KLETT, utilizando-se filtro verde

(comprimento de onda 500 a 570 μm). Para o cálculo da RG, expressa em porcentagem, utilizou-se a seguinte fórmula:

$$RG = (B \times b \times 100) / (A \times a \times 2) \text{ onde:}$$

A= volume de RP infundido

B= volume total recuperado

a= leitura do padrão (RP)

b= leitura do resíduo gástrico

A amostra para a dosagem da proteína total plasmática foi obtida após o clampeamento do piloro. Foram colhidos, aproximadamente, 5 ml de sangue, em seringa heparinizada, aspirados através de punção da veia cava.

2.5. TRATAMENTO DADO AO ESTÔMAGO, INTESTINO DELGADO, CECO-APÊNDICE E CÓLON

Após o procedimento de avaliação do EG o estômago, intestino delgado e grosso foram identificados e feitas ligaduras no cárdia, no piloro, na válvula íleo-cecal e na porção terminal do reto. Nas ligaduras, foram feitas secções e removidas as vísceras.

2.5.1. Medida do comprimento do intestino delgado

Após ligaduras e secção no piloro e na válvula íleo-cecal, foi realizada a lavagem externa do intestino delgado e, a seguir, a interna, com aproximadamente 150 ml de solução salina fisiológica gelada, adaptando-se o bico de uma sonda de polietileno, utilizada para infusão intravenosa, na extremidade proximal do intestino (correspondente ao duodeno) e

permitindo o fluxo da solução, no sentido do duodeno ao íleo. O intestino foi então enxugado cuidadosamente em papel de filtro, exercendo-se compressão manual suave com o propósito de retirar o excesso de líquidos presente em seu interior. A seguir, foi aferido o comprimento total da víscera, estendendo-a numa superfície horizontal, sobre uma fita métrica, com graduação em centímetros.

2.5.2. Medida do volume externo do ceco-apêndice e cólon

Para determinação do volume do ceco e cólon, foi empregada proveta graduada, contendo líquido, cuja composição, para cada 100 ml, era de 90 ml de água destilada, 10 ml de álcool etílico absoluto e 3 gotas de álcool caprílico. O intestino grosso, ligado a um lastro metálico, foi imerso nesta solução. Conhecidos os volumes de líquido, antes e após a imersão da víscera, bem como do lastro ($0,60 \text{ cm}^3$), previamente aferido, foi estimado o volume externo da víscera (COLLARES *et al.*, 1985a). Em seguida, separava-se o ceco do cólon e, pelo mesmo procedimento, avaliava-se o volume do ceco. Pela diferença do volume do intestino grosso e do ceco, foi determinado o volume externo do cólon. Os valores foram expressos em resultados absolutos (cm^3) e relativos ($\text{cm}^3/100\text{g}$ de peso do animal).

2.5.3. Peso úmido

Antes da pesagem, o estômago foi aberto longitudinalmente na pequena curvatura, lavado externa e internamente com água destilada e enxugado cuidadosamente em papel de filtro.

O peso do intestino delgado foi aferido logo após a medida do seu comprimento.

Depois da medida do volume externo, ceco e cólon foram abertos em sentido longitudinal, lavados em água corrente, enxugados em papel de filtro e pesados.

O peso úmido, para todas as vísceras, foi determinado em balança analítica de precisão da marca SAUTER (modelo Typ 414), sendo expresso em gramas e com leitura até a quarta casa decimal. Os resultados foram apresentados em valores absolutos (g) e relativos (g/100g de peso do animal).

2.5.4. Morfometria

Para estudo histológico, o intestino delgado, após lavagem, foi colocado sobre uma fita métrica sendo identificados e separados segmentos com 2 cm de comprimento em quatro níveis: segunda porção do duodeno, jejuno alto (em seguida do ângulo de Treitz), intestino delgado médio (no ponto médio do comprimento total do intestino delgado) e ileo terminal (na extremidade distal do comprimento da víscera).

Estes segmentos foram então fixados em formalina a 12%, incluídos em parafina e daí obtidos 6 a 8 cortes com 5 micrômetros de espessura, intercalados entre si por intervalos de 5 micrômetros. Os cortes foram corados com hematoxilina-eosina e examinados à microscopia óptica, em microscópio da marca CARL ZEISS, sob ocular milimetrada ZEISS Kpl-w de 10 aumentos. Visualizaram-se múltiplas secções histológicas e, aquelas áreas onde a secção passava através de todo o comprimento vertical do vilão e cripta, foram usadas no estudo. A altura do vilão, a profundidade da cripta e a espessura das camadas serosa e muscular eram medidas em 10 unidades vilão-cripticas em cada um dos níveis do intestino delgado, utilizando-se objetiva de 10 aumentos. O tamanho celular (objetiva com aumento de 40x) era aferido no terço médio da vilosidade, em cada um dos níveis. Foram feitas 10 medidas de cada estrutura, em cada um dos níveis, e determinado o valor médio para cada segmento e para cada animal, sendo os valores expressos em micrômetros (μm).

2.5.5. Determinação da atividade da lactase

O intestino delgado, mantido sob gelo, foi pesado e triturado em solução gelada de cloreto de sódio a 0,9%, com homogeneizador de POTTER-ELVEHJEN e, o homogeneizado transferido para um balão volumétrico, completando o volume para 50 ml com a mesma solução gelada. A determinação da atividade da lactase foi feita pelo método descrito por DAHLQVIST (1964). A atividade enzimática foi expressa em unidades (U), sendo definida uma unidade como a capacidade da enzima hidrolisar 1 μ M de lactose por minuto, a 37° C. Os valores foram expressos em dados absolutos (U por intestino delgado) e relativos (U/g de peso úmido de intestino delgado).

2.6. DOSAGEM DA PROTEÍNA TOTAL PLASMÁTICA

A dosagem das proteínas plasmáticas foi feita em amostras colhidas dos 96 animais incluídos no estudo, utilizando-se método semi-micro biureto / verde de bromocresol, Artigo 15807 - MERCKOTEST, com leitura em 545 nm, no espectrofotômetro CARL ZEISS.

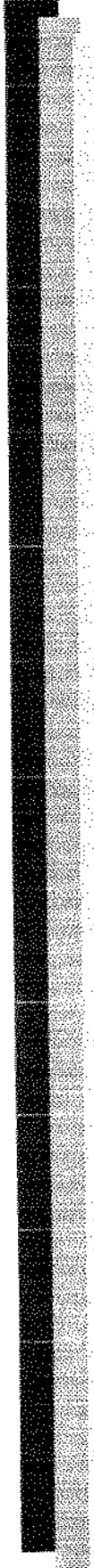
2.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos resultados de peso dos animais empregou-se o teste "t" de Student (DANIEL, 1978).

Na análise estatística de pares de dados em amostras independentes foi utilizada a prova U de Mann-Whitney para comparação dos escores de duas amostras, $k=2$ (SIEGEL, 1975a). Para valores de k superiores a 2, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis (SIEGEL, 1975b), neste caso, havendo diferença significativa, complementou-se a análise com o Teste de Comparações Múltiplas (LEACH, 1979), sendo o valor de α o resultado da divisão de 0,10 pelo número de comparações possíveis. O nível de significância, para uma prova bicaudal, foi fixado em 0,05 quando se realizou a prova U de Mann-Whitney, em 0,10 ao se

empregar o Teste de Kruskal-Wallis e em 0,02 quando se efetuou o Teste de Comparações Múltiplas.

Para apresentação dos resultados, utilizaram-se os gráficos "box plot" (EMERSON & STRENIO, 1983). O limite superior e inferior das linhas verticais representam, respectivamente, o valor máximo e o mínimo. Na figura do retângulo, as linhas horizontais inferior e superior designam, respectivamente, o 1^o e 3^o quartis dos valores e a linha intermediária corresponde à mediana.



3. RESULTADOS

3.1. EVOLUÇÃO PONDERAL

Na tabela I, em apêndice, encontram-se os valores das médias aritméticas de peso dos animais, tomados semanalmente, durante os 28 dias de estudo. Na Figura 2, apresenta-se a evolução destas médias, o que permite comparar a evolução ponderal dos grupos.

Observando-se os dados, verifica-se que o desenvolvimento do peso foi semelhante até o 14^o dia de estudo, sendo a média do grupo que recebeu ração com lactose sempre inferior à do grupo Controle. As aferições no 21^o e 27^o dias indicam que esta diferença tornou-se estatisticamente significativa.

Durante o período do estudo não foi observada alteração na consistência das fezes dos animais no grupo Experimental.

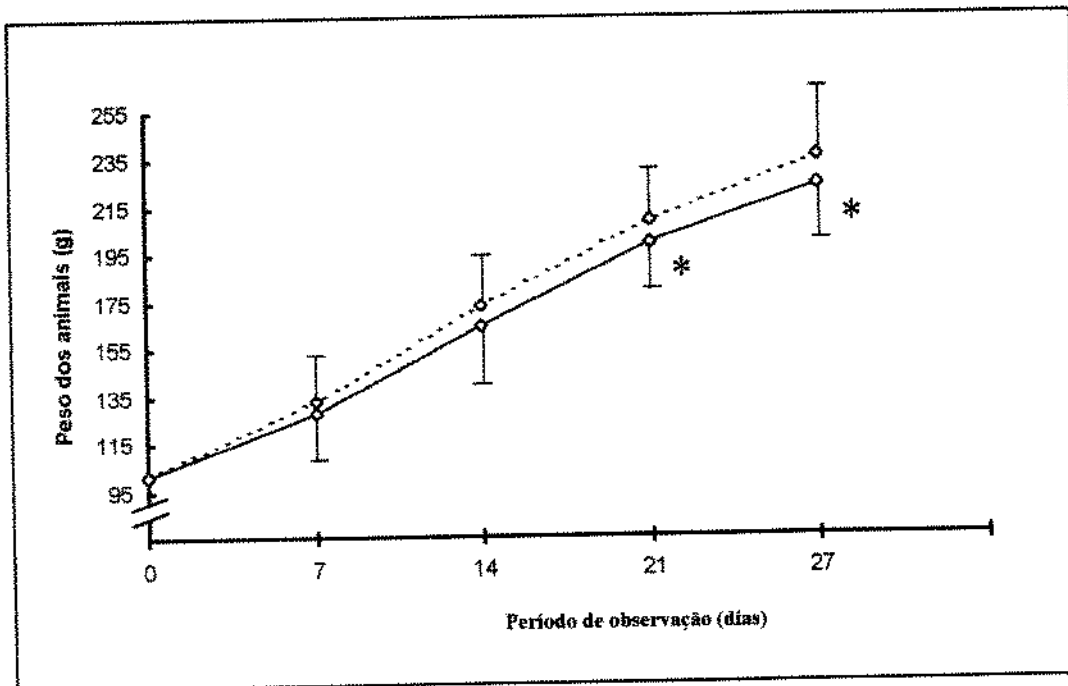


FIGURA 2 - Evolução das médias aritméticas dos pesos (em gramas) nos dois grupos de animais. Valores em média \pm DP * $p < 0,05$ = Grupo Controle (n=48); — = Grupo Experimental (n=48)

3.2. DOSAGEM DA PROTEÍNA TOTAL PLASMÁTICA

Na Tabela II, em apêndice, encontram-se os valores das proteínas plasmáticas, obtidos em amostras dos 48 animais, em cada um dos grupos. Na Figura 3, os resultados são apresentados em “box plot”. A análise estatística não demonstrou diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores.

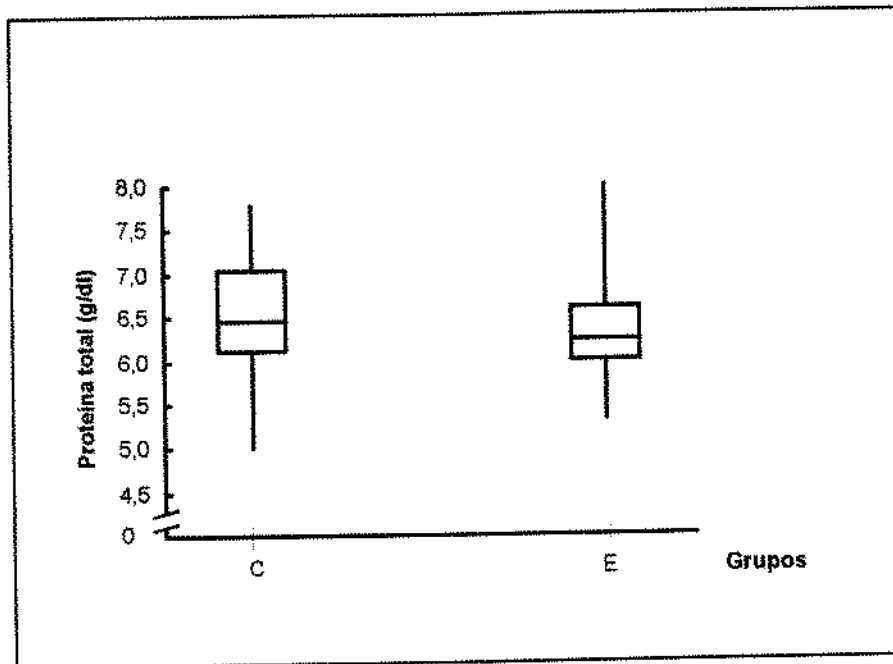


FIGURA 3 - Valores das dosagens de proteínas totais plasmáticas em g/dl, apresentados em “box plot”, para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 48 animais cada. Valores obtidos em amostras colhidas no 28º dia de estudo. ($p>0,05$)

3.3.ESTÔMAGO

3.3.1. *Peso úmido*

A Tabela III, em apêndice, e a Figura 4 apresentam os valores de peso úmido do estômago, observados nos grupos. Na análise estatística, verificou-se que não houve diferença entre os valores absolutos. Quanto aos pesos relativos, os valores foram significativamente mais elevados no grupo Experimental.

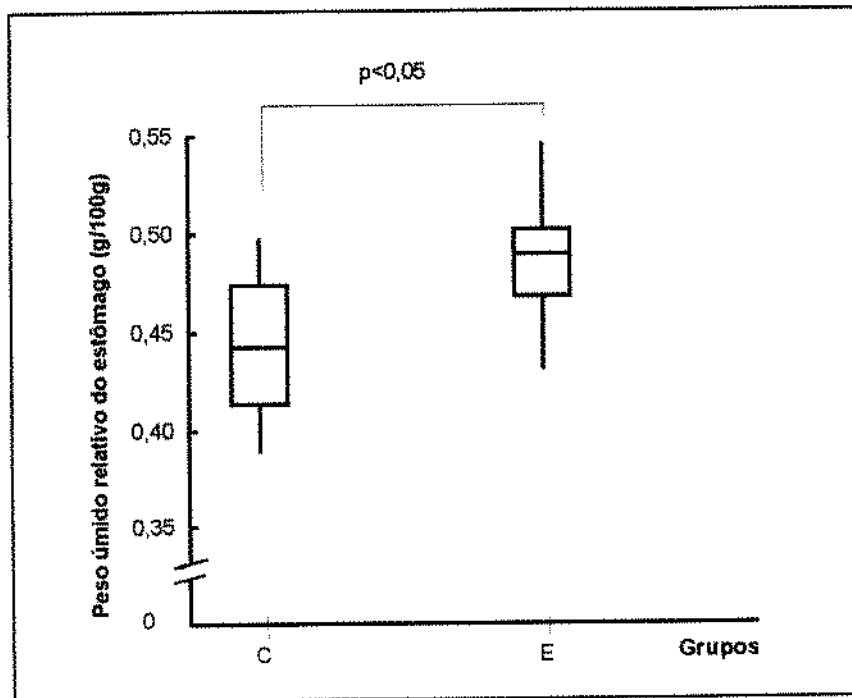


FIGURA 4 - Valores de peso úmido relativo do estômago, em g/100g de peso do animal, apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo.

3.3.2. Esvaziamento gástrico

a. Refeições de prova a 5%

Os resultados referentes às retenções gástricas, com refeições de prova constituídas por glicose+galactose a 5% e por lactose a 5%, são apresentados na Tabela IV (em apêndice) e na Figura 5.

No grupo Controle, a RG da solução de lactose foi significativamente inferior à retenção da solução de monossacarídeos. Nos animais do grupo Experimental, os valores de retenção das refeições não diferiram estatisticamente. A comparação das RG da refeição de glicose+galactose entre os grupos mostrou que, no grupo Experimental, os valores foram significativamente inferiores. Quanto ao esvaziamento gástrico da refeição com lactose, não houve diferença significativa na comparação entre os grupos.

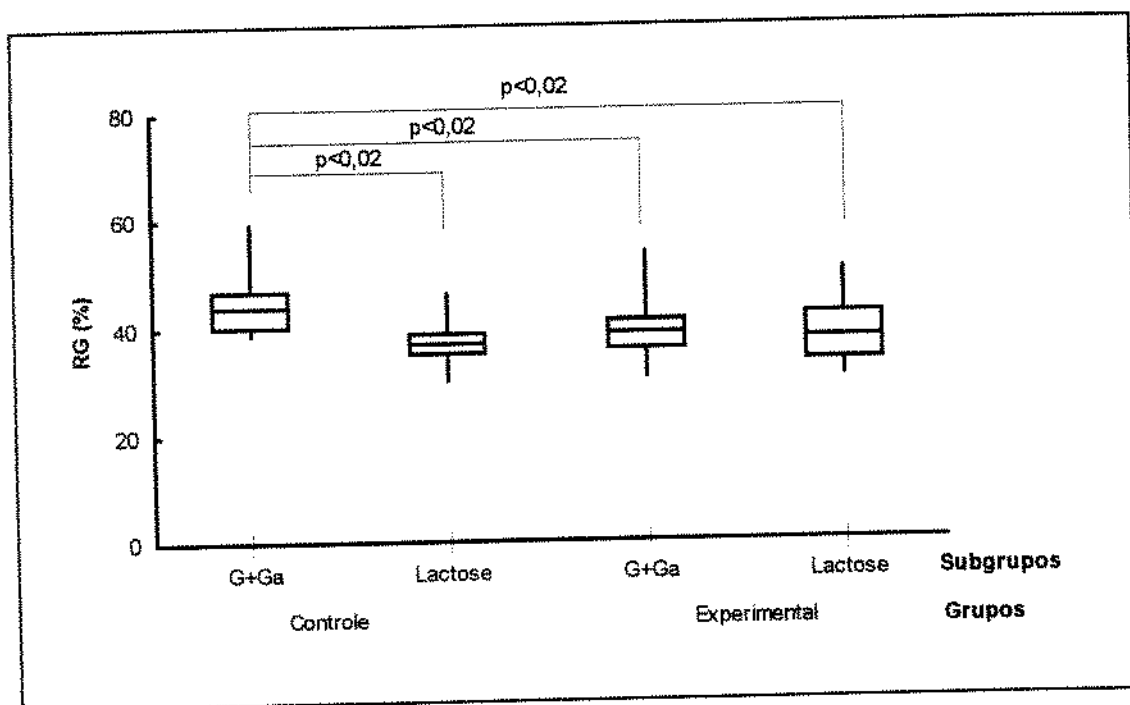


FIGURA 5 - Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box plot", aos 15 minutos da administração das refeições de prova de glicose + galactose (G+Ga) e de lactose, ambas com concentração de 5%, nos grupos Controle e Experimental. Os subgrupos foram constituídos por 12 animais cada e os valores obtidos no 28º dia de estudo.

b. Refeições de prova a 10%

Na Tabela V, em apêndice, e na Figura 6 são apresentados os resultados de RG das soluções de lactose e de glicose+galactose a 10%.

O perfil de esvaziamento das soluções foi semelhante entre os grupos, com valores de retenção gástrica da refeição com lactose significativamente inferiores aos da refeição constituída por glicose+galactose.

Na concentração a 10%, não houve diferença entre os valores de retenção na solução de monossacarídeos, o mesmo ocorrendo com as refeições de prova contendo lactose.

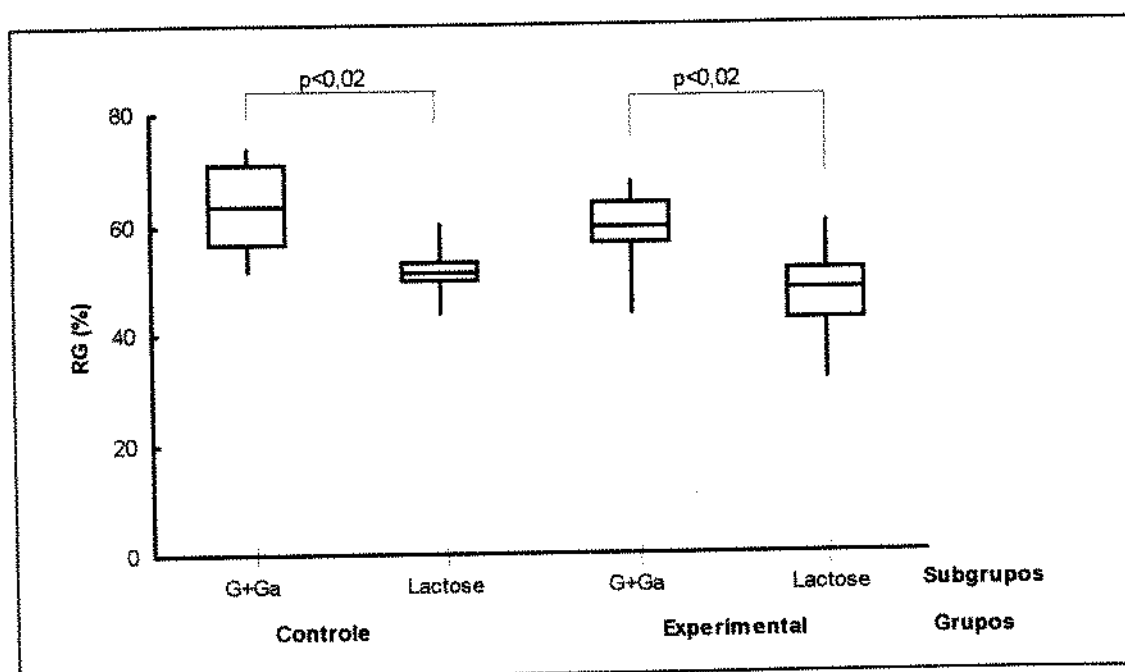


FIGURA 6 - Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box plot", aos 15 minutos da administração das refeições de prova de glicose + galactose (G+Ga) e de lactose, ambas na concentração de 10%, nos grupos Controle e Experimental. Os subgrupos foram constituídos por 12 animais cada e os valores obtidos no 28º dia de estudo.

3.4. INTESTINO DELGADO

3.4.1. *Peso úmido*

Os valores dos pesos absoluto e relativo do intestino delgado são apresentados na Tabela VI, em apêndice. Na Figura 7, são representados os valores relativos em “box plot”.

A análise demonstrou que não houve diferença significativa entre os valores absolutos e, quanto ao peso relativo, os valores foram superiores no grupo Experimental.

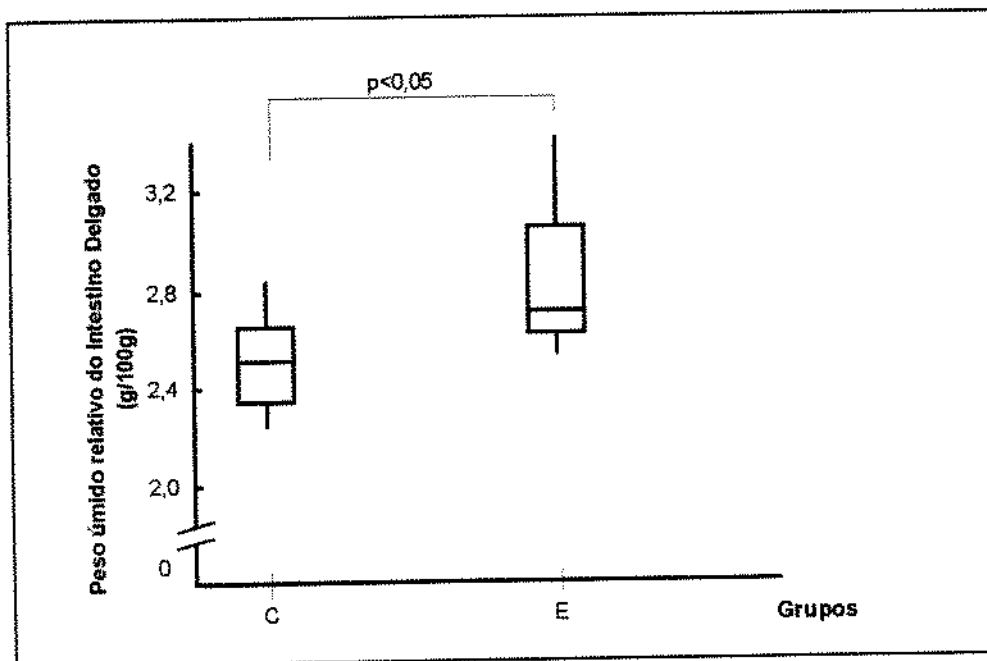


FIGURA 7 - Valores de peso úmido relativo do intestino delgado, em g/100g de peso do animal, apresentados em “box plot”, para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo.

3.4.2. Medida do comprimento

Os valores absolutos e relativos de comprimento do intestino delgado são apresentados na Tabela VII (em apêndice) e na Figura 8. Não houve diferença significativa entre os resultados absolutos, enquanto que os valores relativos foram estatisticamente superiores no grupo Experimental.

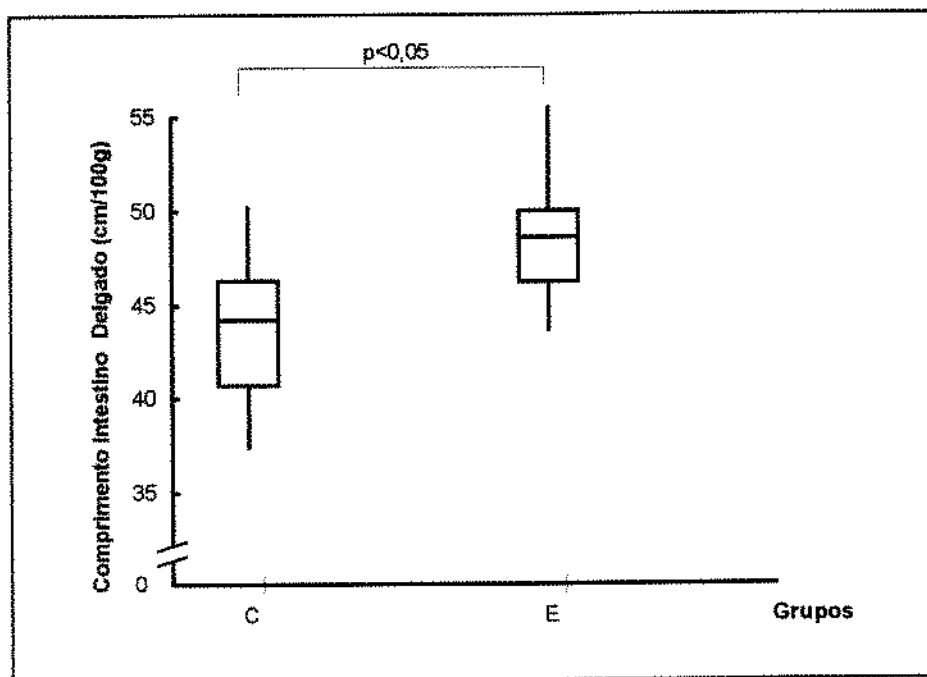


FIGURA 8 - Valores de comprimento relativo do intestino delgado, em cm/100g de peso do animal, apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo.

3.4.3. Morfometria

Os valores de espessura das camadas serosa+muscular, críptica e vilositária, assim como os do tamanho celular, no duodeno, jejuno e íleo terminal são apresentados, em apêndice, nas Tabelas VIII a XI e nas Figuras 9 a 12. Verifica-se que no duodeno e jejuno, os valores não foram diferentes entre os grupos. No íleo terminal, também não foi observada diferença nas camadas serosa+muscular e críptica, porém, a altura das vilosidades foi significativamente superior no grupo Experimental.

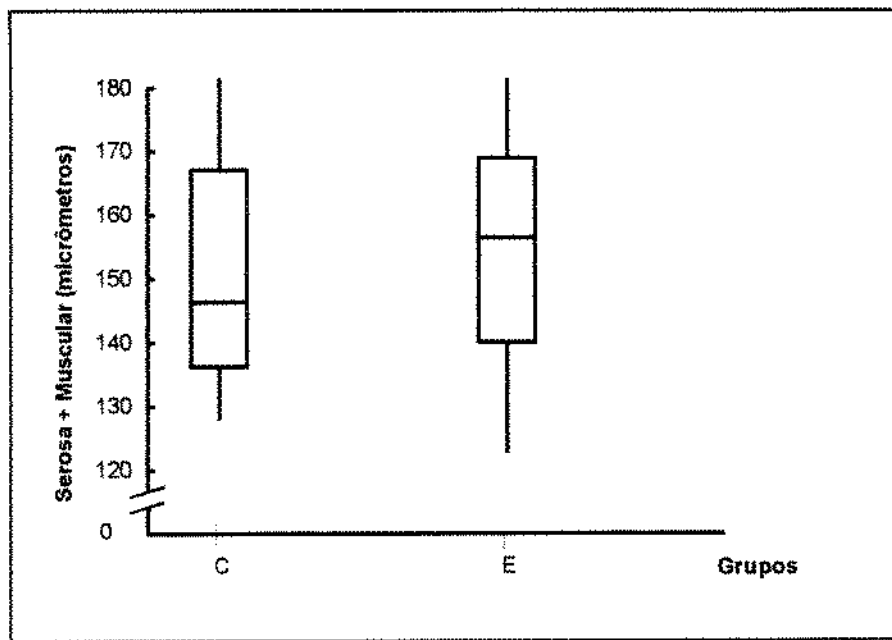


FIGURA 9A - Valores de espessura das camadas serosa+muscular, em micrômetros, medidos no duodeno e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo. ($p>0,05$)

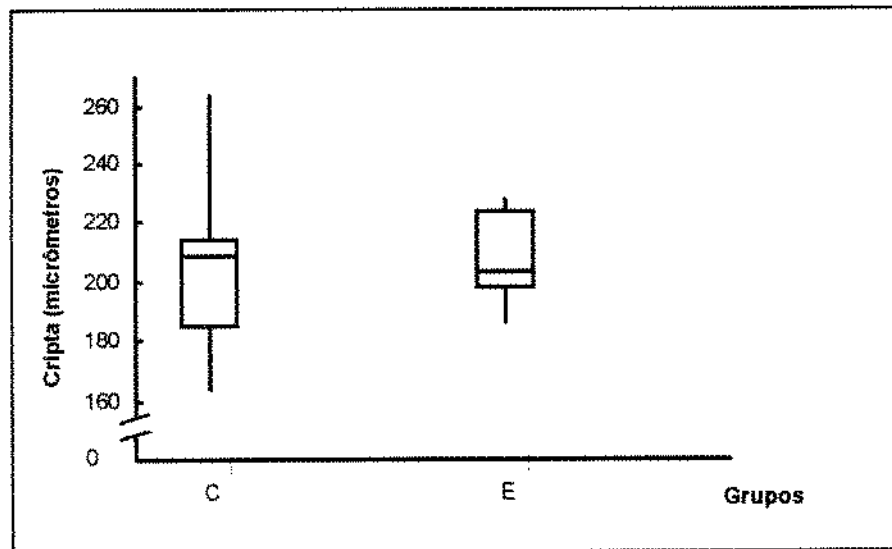


FIGURA 9B - Valores de espessura das camadas criptica, em micrômetros, medidos no duodeno e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo. ($p>0,05$)

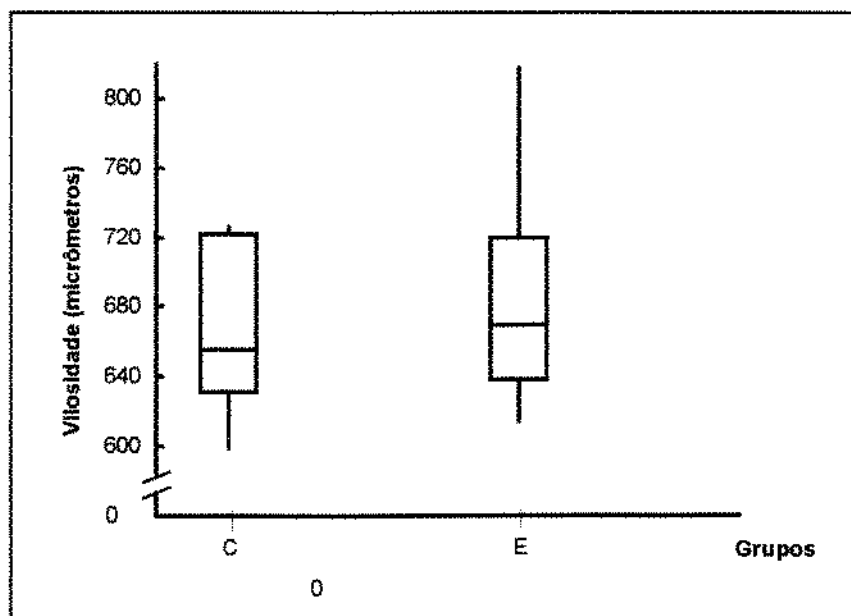


FIGURA 9C - Valores de espessura da camada vilositária, em micrômetros, medidos no duodeno e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p > 0,05$)

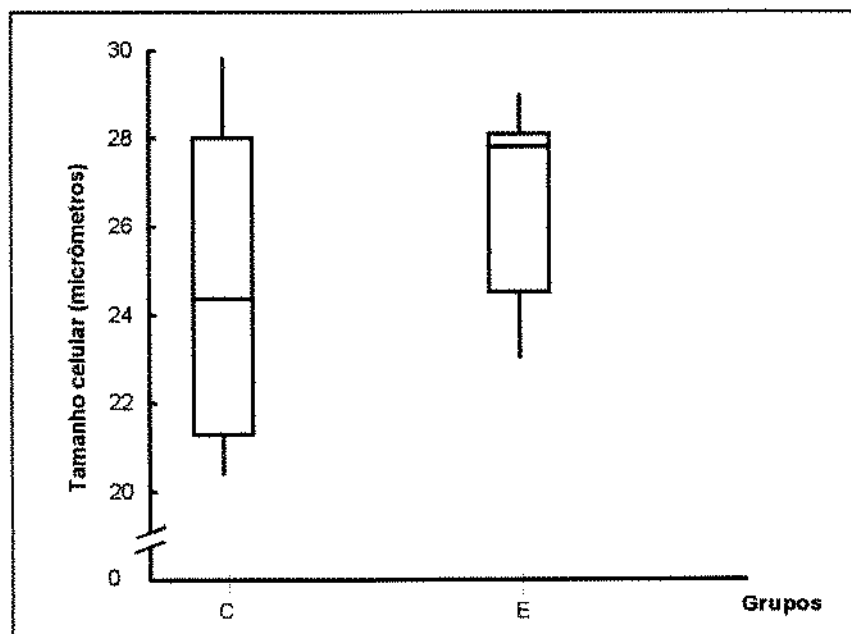


FIGURA 9D - Valores do tamanho celular, em micrômetros, medidos no duodeno e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p > 0,05$)

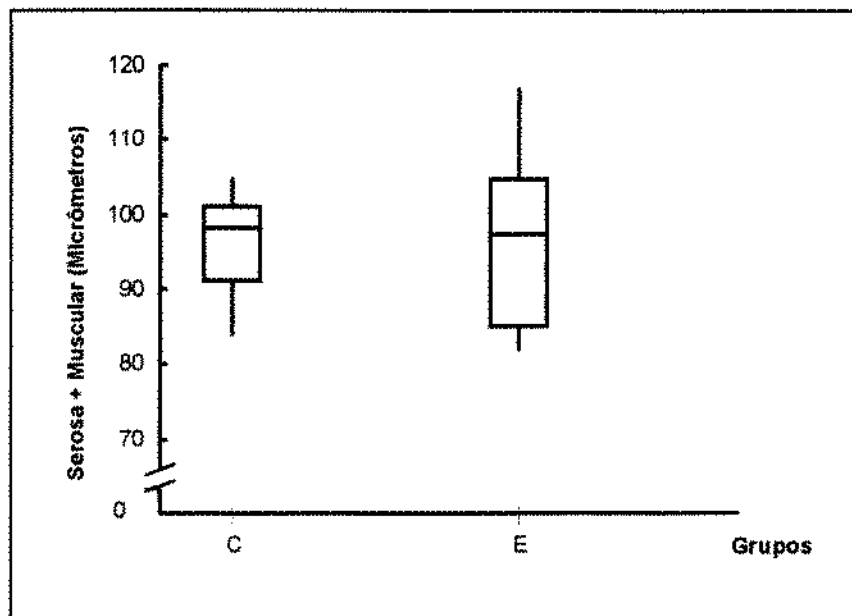


FIGURA 10A - Valores de espessura das camadas serosa + muscular, em micrômetros, medidos no jejuno alto e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo. ($p > 0,05$)

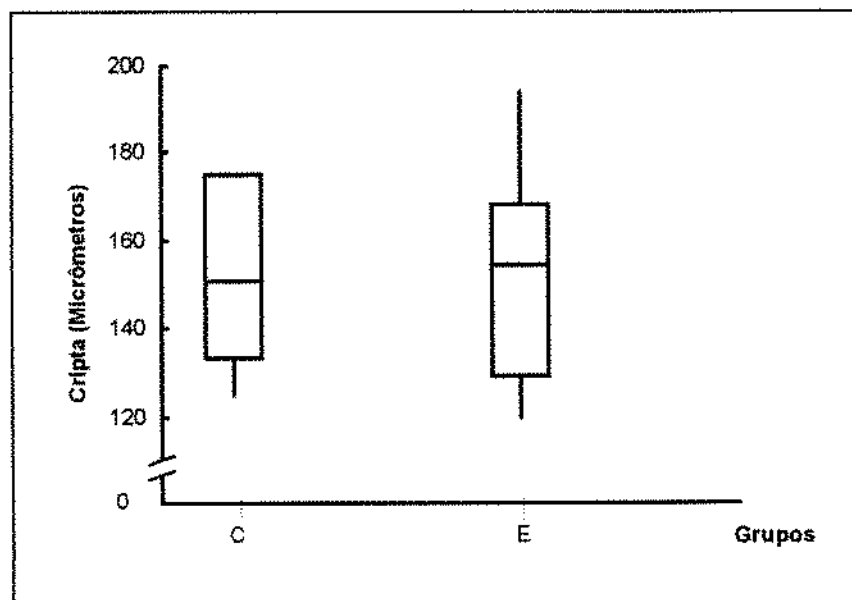


FIGURA 10B - Valores de espessura da camada críptica, em micrômetros, medidos no jejuno alto e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo. ($p > 0,05$)

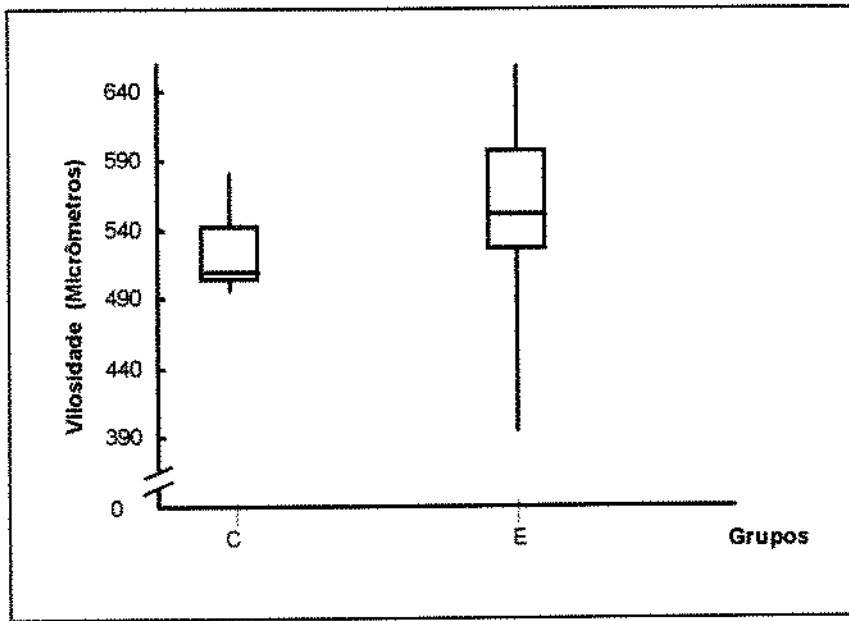


FIGURA 10C - Valores de espessura da camada vilositária, em micrômetros, medidos no jejuno alto e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo. ($p>0,05$)

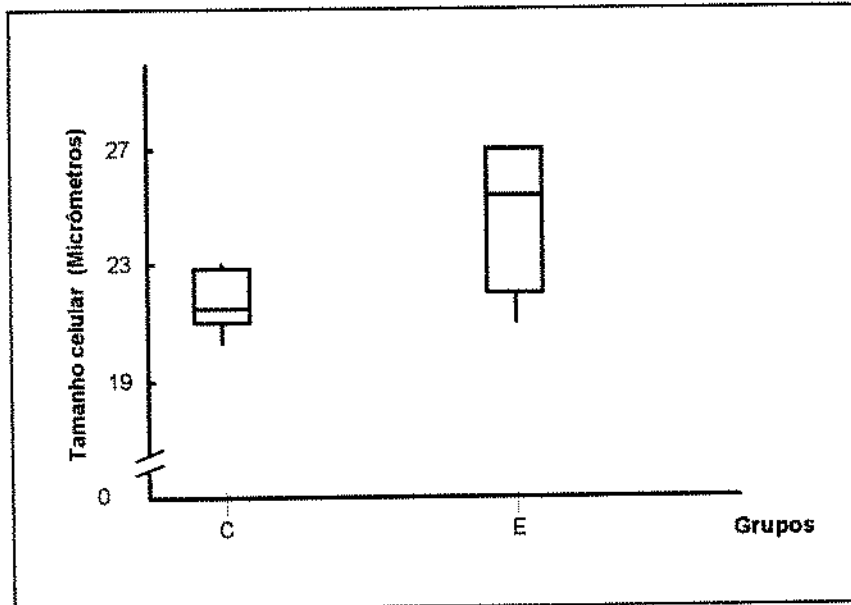


FIGURA 10D - Valores do tamanho celular, em micrômetros, medidos no jejuno alto e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo. ($p>0,05$)

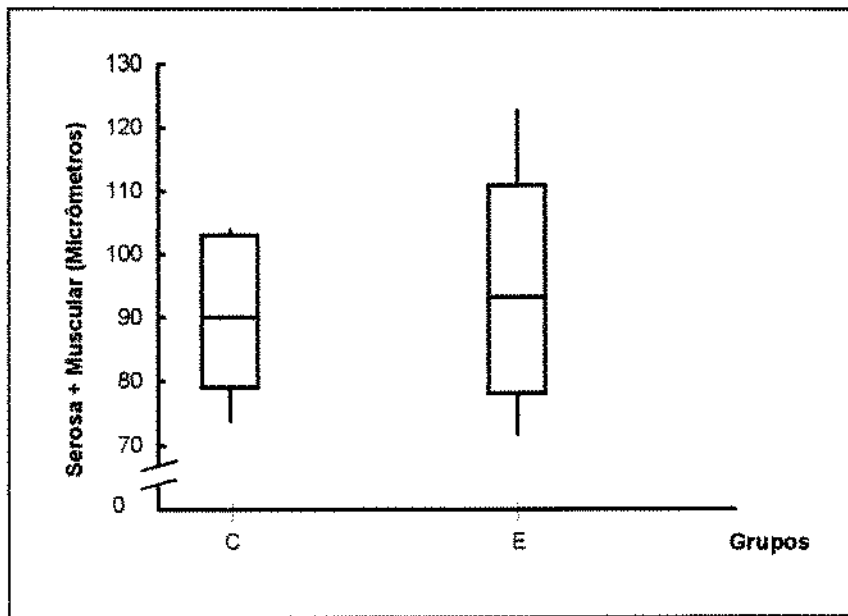


FIGURA 11A - Valores de espessura das camadas serosa + muscular, em micrômetros, medidos no intestino delgado médio e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p > 0,05$)

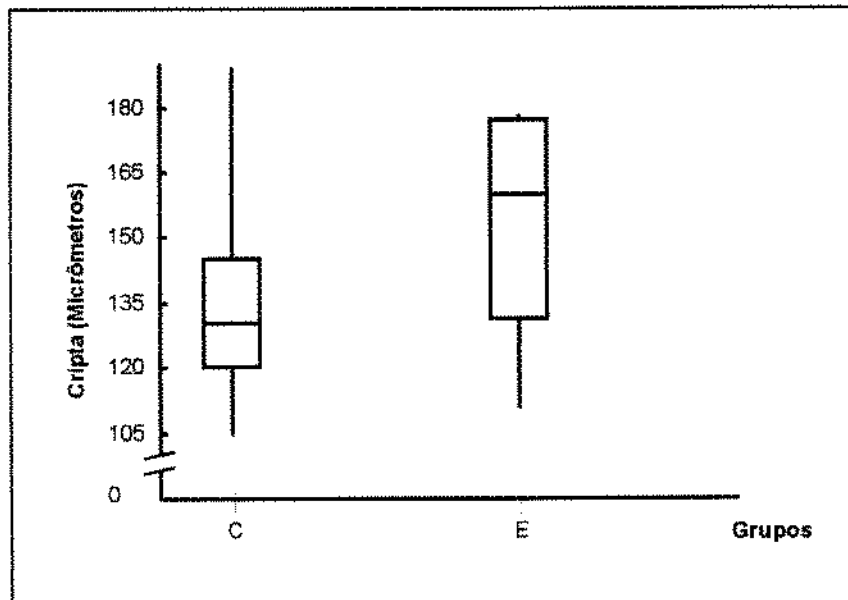


FIGURA 11B - Valores de espessura da camada criptica, em micrômetros, medidos no intestino delgado médio e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($P > 0,05$)

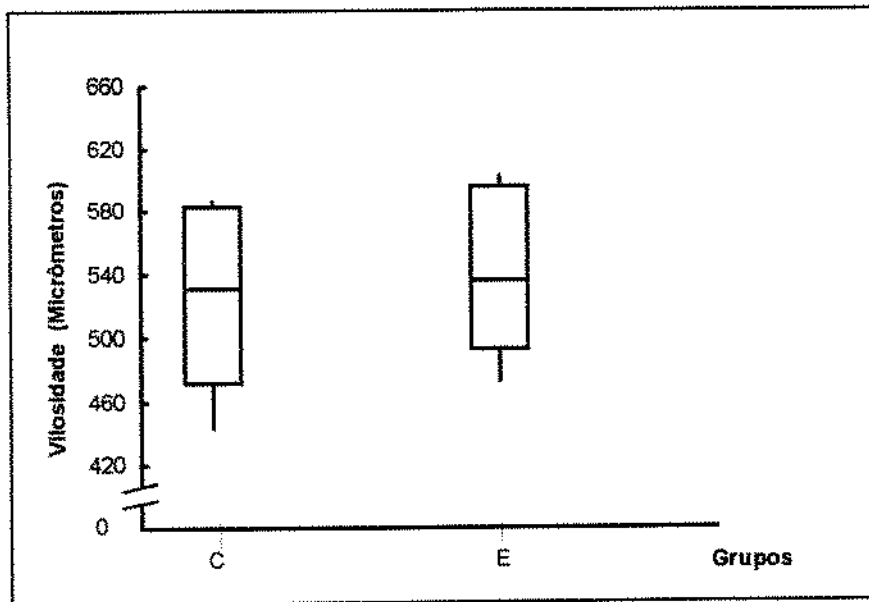


FIGURA 11C - Valores de espessura da camada vilositária, em micrômetros, medidos no intestino delgado médio e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p>0,05$)

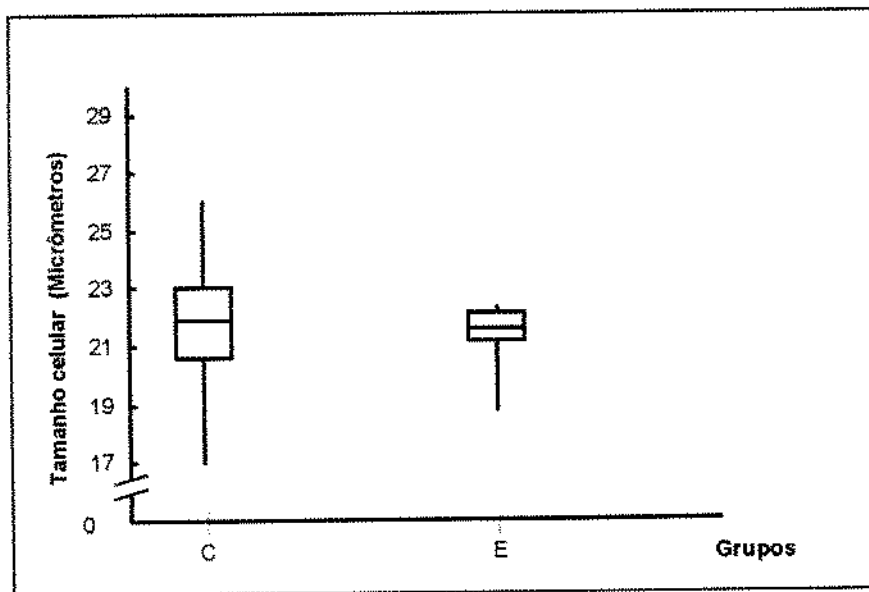


FIGURA 11D - Valores do tamanho celular, em micrômetros, medidos no intestino delgado médio e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p>0,05$)

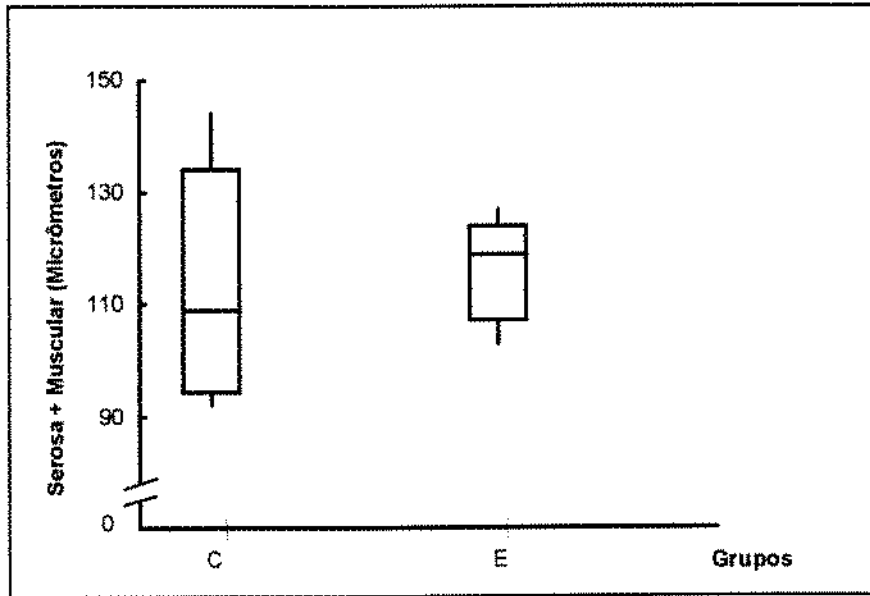


FIGURA 12A - Valores de espessura da camada serosa + muscular, em micrômetros, medidos no íleo terminal e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p > 0,05$)

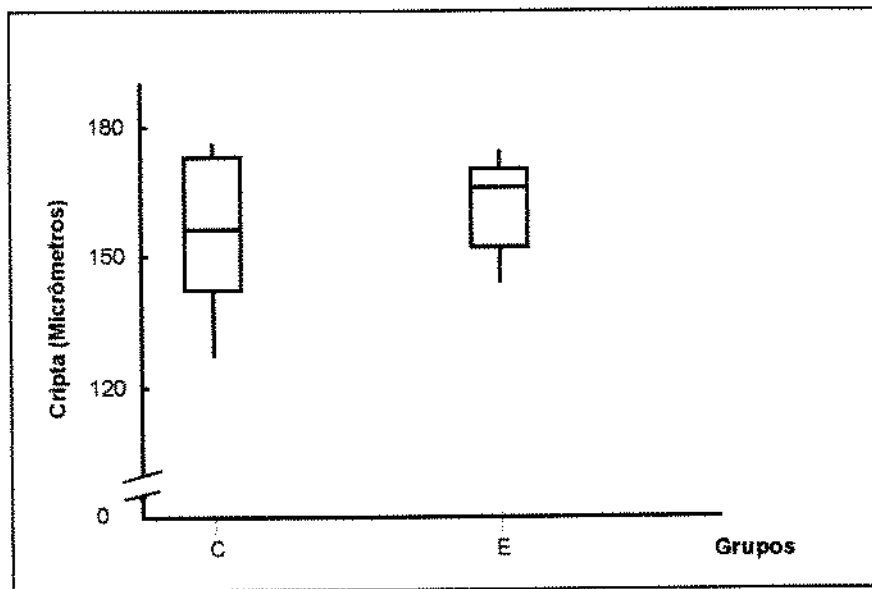


FIGURA 12B - Valores de espessura da camada criptica, em micrômetros, medidos no íleo terminal e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p > 0,05$)

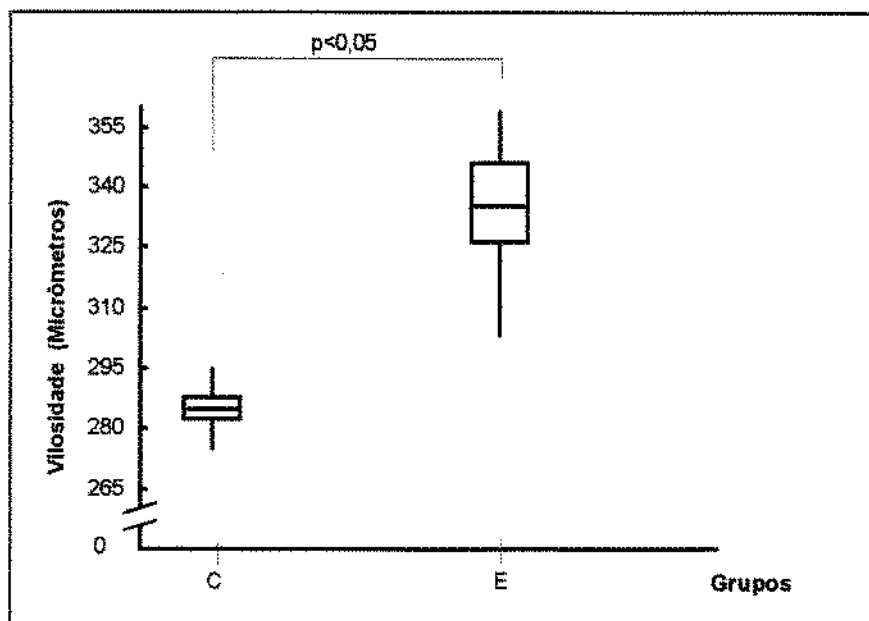


FIGURA 12C - Valores de espessura da camada vilositária, em micrômetros, medidos no íleo terminal e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo.

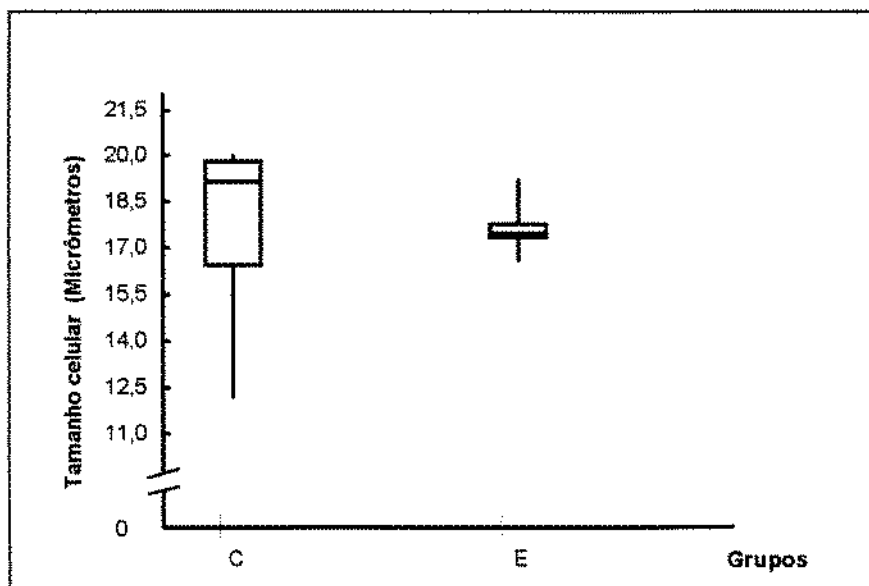


FIGURA 12D - Valores do tamanho celular, em micrômetros, medidos no íleo terminal e apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 6 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p > 0,05$)

3.4.4. Atividade da lactase no intestino delgado

Os valores de atividade total e relativa da lactase estão apresentados na Tabela XII, em apêndice. A Figura 13 ilustra os resultados da atividade relativa nos grupos. Os níveis de atividade da enzima foram mais elevados entre os animais do grupo Experimental, embora a diferença não tenha sido significativa.

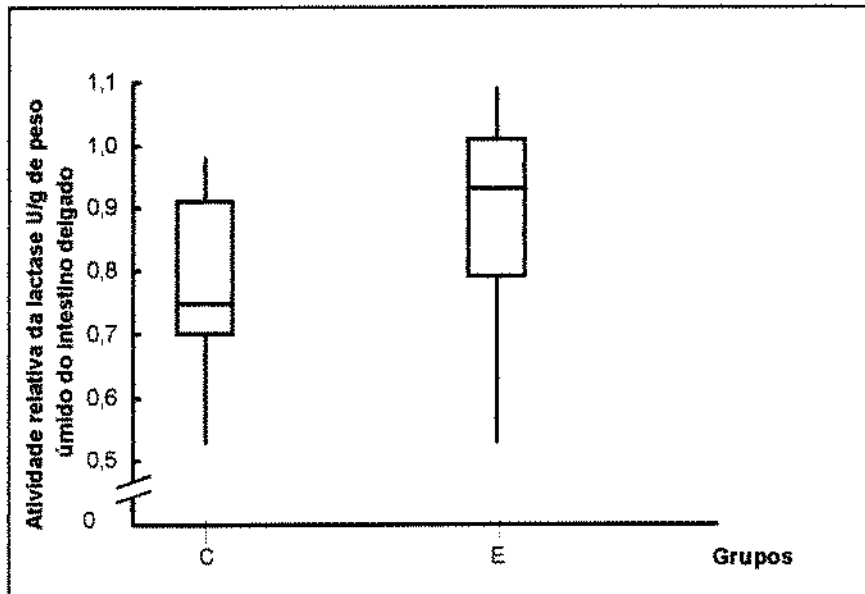


FIGURA 13 - Valores de atividade relativa da enzima lactase, em U/g de peso úmido do intestino delgado, apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p > 0,05$)

3.5. INTESTINO GROSSO

3.5.1. Volume externo do intestino grosso, ceco e cólon

Nas Tabelas XIII a XV, anexas em apêndice, e nas Figuras 14 a 16 são apresentados os resultados das medidas de volume do intestino grosso, ceco e cólon. A análise dos dados da Tabela XIII e da Figura 14 revela que o volume externo do intestino grosso foi superior no grupo Experimental, sendo a diferença estatisticamente significativa, tanto para valores absolutos como para relativos. Quando se analisa o volume do ceco

(Tabela XIV e Figura 15), constata-se o mesmo fenômeno. No cólon, os valores apresentados na Tabela XV e Figura 16 indicam que, embora o valor da mediana do grupo Experimental tenha sido superior, a diferença não foi significativa.

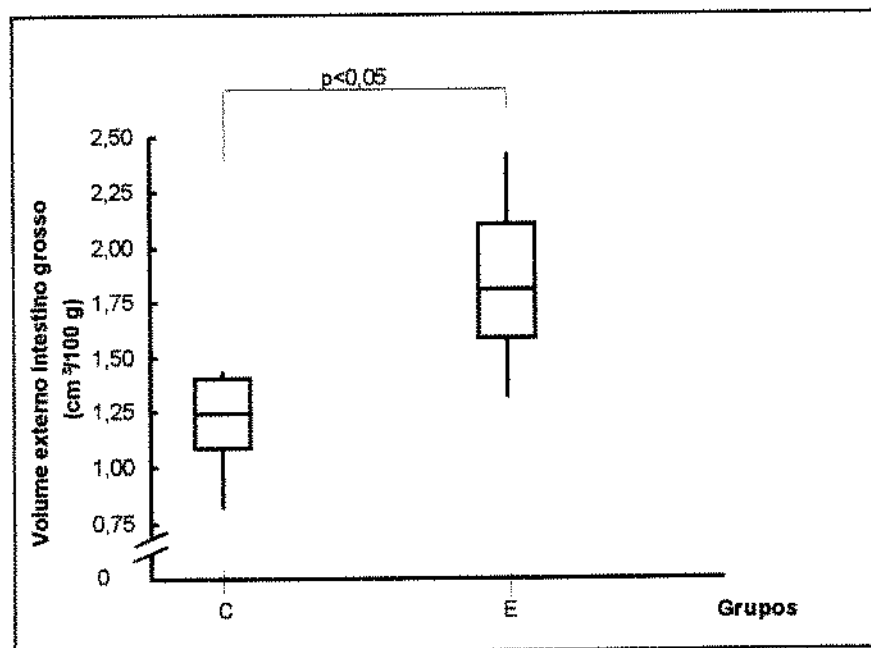


FIGURA 14 - Valores de volume relativo do intestino grosso, em $\text{cm}^3/100 \text{ g}$ de peso do animal, apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo.

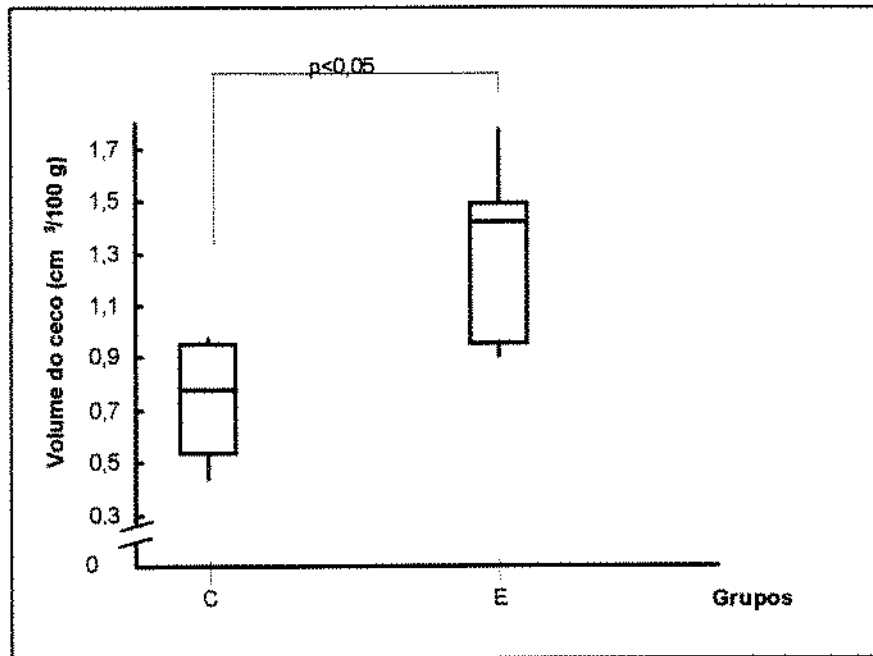


FIGURA 15- Valores de volume relativo do ceco, em $\text{cm}^3/100$ g de peso do animal, apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo.

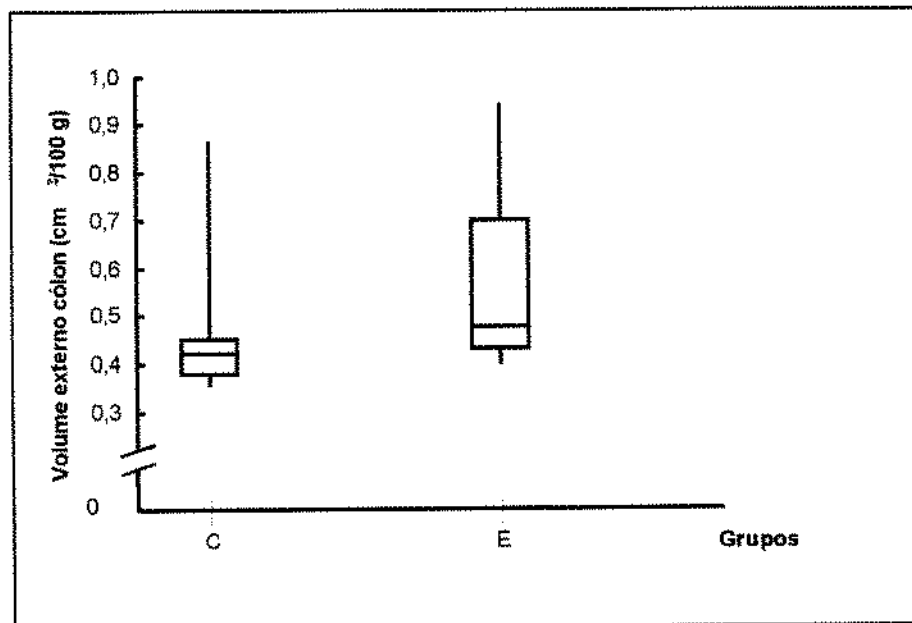


FIGURA 16 - Valores de volume relativo do cólon, em $\text{cm}^3/100$ g de peso do animal, apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo. ($p > 0,05$)

3.5.2. *Peso úmido do intestino grosso, ceco e cólon*

Os dados referentes ao peso úmido do intestino grosso, ceco e cólon são apresentados, em apêndice, nas Tabelas XVI a XVIII e nas Figuras 17 a 19. A análise destes resultados revela diferença significativa para intestino grosso, ceco e cólon, sendo superiores os valores no grupo Experimental, tanto para peso absoluto como para relativo.

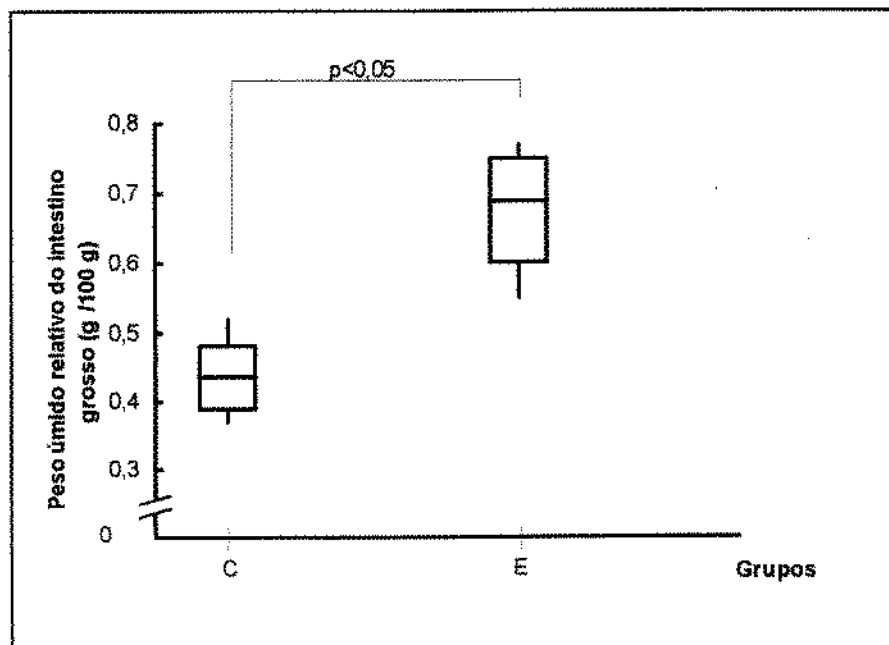


FIGURA 17 - Valores de peso úmido relativo do intestino grosso, em g/100 g de peso do animal, apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28º dia de estudo.

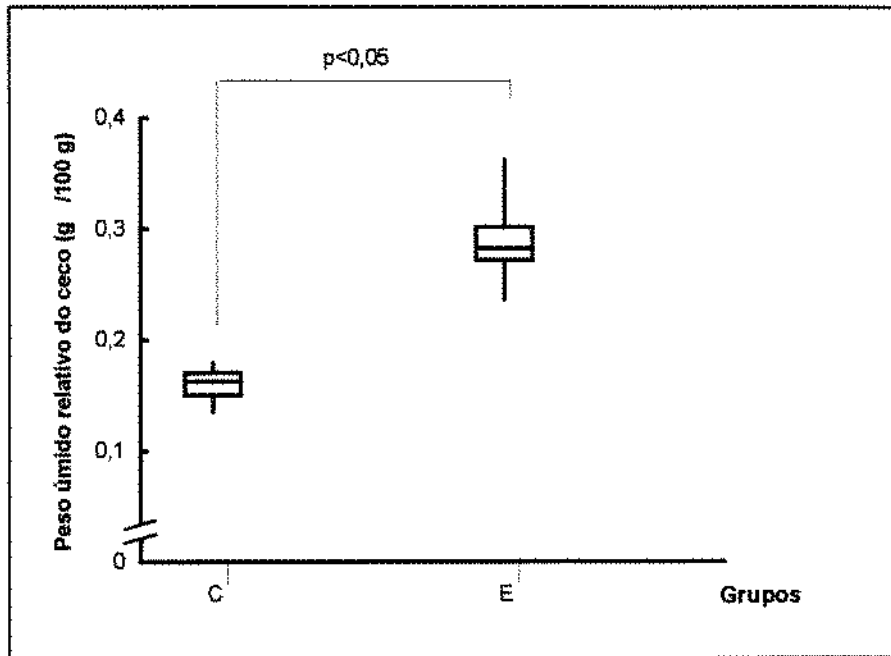


FIGURA 18 - Valores de peso úmido relativo do ceco, em g/100 g de peso do animal, apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo.

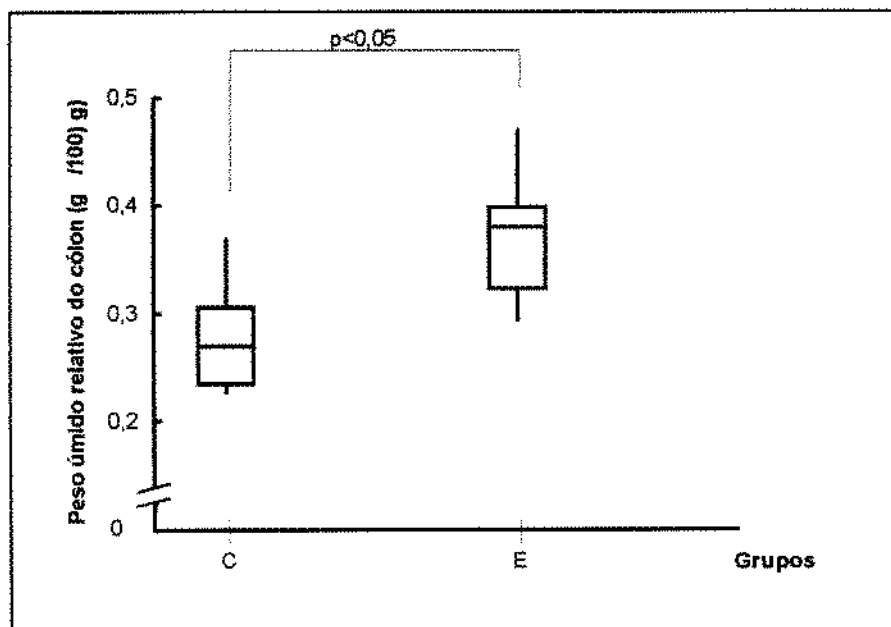


FIGURA 19 - Valores de peso úmido relativo do cólon, em g/100 g de peso do animal, apresentados em "box plot", para os grupos Controle (C) e Experimental (E), com 12 animais cada. Os valores foram obtidos no 28^o dia de estudo.



4. DISCUSSÃO

Estudos que tiveram por objetivo investigar o efeito de diferentes níveis de lactose na ração de ratos, após o desmame (De ANGELIS *et al.*, 1983; COLLARES *et al.*, 1985a), verificaram, a partir de 20%, comprometimento do peso corporal do animal, diminuição do pH fecal e alterações significativas no peso e volume do intestino grosso. Nesta concentração não houve prejuízo da ingestão alimentar em comparação ao grupo-controle (De ANGELIS *et al.*, 1983).

No presente estudo, a adição de lactose à ração resultou em prejuízo do ganho ponderal. Até o 14º dia, a evolução de peso corporal foi semelhante nos dois grupos. A partir de então, o grupo Experimental passou a ter média de peso significativamente inferior, indicando que a presença da lactose foi fator determinante para o menor acréscimo de peso nestes animais. Um dado adicional a considerar é o de que os animais não apresentaram diarreia no período de observação. Resultados similares foram encontrados quando ração com lactose a 25% foi administrada por quatro semanas e, a partir da terceira semana de vida, a ratos Wistar. O peso dos animais foi significativamente inferior desde o sétimo dia, sendo que a diferença ponderal aumentou, progressivamente, até o 28º dia de estudo (COLLARES *et al.*, 1985b).

Outras investigações mostraram que ração com elevado teor de lactose (25 a 60%) resulta em deficiência de crescimento, baixa utilização de nutrientes e associa-se, freqüentemente, com o aparecimento de diarreia (TOMARELLI, HARTZ, BERNHART, 1960; KIM *et al.*, 1978; COLLARES, 1988).

O comprometimento ponderal guarda relação direta com o percentual do carboidrato na mistura. O efeito de teores crescentes de lactose na ração (COLLARES *et al.*, 1985a) demonstrou, em concentração igual ou superior a 20%, diferença de peso significativa em relação ao grupo-controle, ocorrendo alta taxa de mortalidade entre os animais que ingeriram teores a partir de 25%. A presença de diarreia, verificada nos percentuais superiores a 20%, foi apontada como fator associado à desnutrição.

O comprometimento nutricional relaciona-se com a idade dos animais e com o aparecimento de alterações na consistência fecal, sendo detectado, de maneira mais expressiva, logo após o desmame e quando há diarreia. De ANGELIS *et al.* (1983) estudaram, em ratos recém-desmamados e adultos jovens, o efeito de ração com adição de lactose em concentrações de até 50%. O crescimento dos animais mais jovens foi prejudicado nos percentuais acima de 20% e, o dos adultos, somente na proporção de 50%, condição em que passaram a apresentar diarreia. COLLARES *et al.* (1986a,b) verificaram que, em animais com 30 dias de vida, não houve deficit ponderal significativo durante a ingestão, por quatro semanas, de ração com 25% de lactose. A administração do carboidrato nesta concentração também não alterou a consistência das fezes.

LEICHTER & TOLENSKY (1975) observaram que rações contendo 10% e 30% de lactose aumentam significativamente as perdas fecais de gordura e nitrogênio, indicando que a desnutrição é resultante não só da perda do carboidrato, mas também da redução no aproveitamento de outros nutrientes. Ao lado destas repercussões, a administração de lactose tem demonstrado que a diarreia e o comprometimento ponderal podem ser atenuados mesmo com a manutenção do açúcar na ração. Em algumas observações, a ingestão continuada de lactose cursou com o desaparecimento da diarreia após a segunda semana de estudo (FISCHER, 1957; McCALL, NEWMAN, VALBERG, 1962; COLLARES *et al.*, 1985a). KIM *et al.* (1978) verificaram que a lactose a 30% prejudicou significativamente o peso médio de ratos adultos, quando comparados ao grupo-controle. Contudo, na terceira semana, o acréscimo ponderal nos dois grupos passou a ser semelhante. (O desaparecimento do sintoma e a recuperação de peso podem ser atribuídos ao desenvolvimento de mecanismos de adaptação.)

FISCHER (1957) avaliou o peso úmido do estômago de ratos após o desmame, recebendo ração com 25% de lactose. Após sete semanas, o peso médio dos animais e o peso úmido do estômago foram comparados com os valores observados em grupo-controle, não havendo diferenças significativas.

Na presente investigação, não houve diferença quando analisados os valores absolutos de peso úmido do estômago. Em relação ao peso relativo, os valores foram estatisticamente superiores no grupo Experimental.

Uma possível repercussão da administração prolongada de lactose sobre a fisiologia gástrica foi estudada através da função motora de esvaziamento de soluções contendo o carboidrato, ou os monossacarídeos que o constituem.

O esvaziamento gástrico é regulado por mecanismos cujo adequado entendimento permite a interpretação desta função em situações clínicas diversas. Na deficiência de lactase, os sintomas da má digestão de lactose podem estar relacionados com a velocidade com que o açúcar é liberado para o intestino delgado (WELSH & HALL, 1977).

Assim que uma primeira porção da refeição atinge o duodeno, as características físico-químicas do bolo alimentar passam a ser o fator determinante do esvaziamento gástrico, modulando-o de acordo com as capacidades de digestão e absorção do intestino delgado (HUNT, 1983; MINAMI & McCALLUM, 1984; MEYER, 1987; FORSTER, GREEN, DOCKRAY, 1991). Entre as propriedades físicas estão o volume, a consistência e a temperatura (MEYER, 1987; TRONCON & IAZIGI, 1988). Das propriedades químicas, é conhecido que gorduras, proteínas e carboidratos, nesta ordem decrescente de intensidade, retardam o esvaziamento gástrico quando comparado ao de uma solução salina (HUNT & KNOX, 1968; WELCH, CUNNINGHAM, READ, 1988). No entanto, em refeições líquidas, quantidades isocalóricas dos macronutrientes apresentam padrão de esvaziamento semelhante (HUNT, 1985; HUNT, SMITH, JIANG, 1985; WISÉN, HELLSTRÖM, JOHANSSON, 1993). O mecanismo desta resposta é mediado por receptores localizados na mucosa do intestino delgado, que respondem à pressão osmótica e aos ânions de ácidos graxos de cadeia longa (MINAMI & McCALLUM, 1984). A osmolaridade dos produtos da digestão de carboidratos e proteínas diminui o fluxo de líquidos do lúmen duodenal para o espaço intercelular do epitélio, reduzindo suas dimensões e, quando há retração do espaço, inibindo o esvaziamento gástrico (HUNT, 1983, 1985).

A atividade motora gástrica é controlada, de forma conjunta, pela inervação extrínseca e intrínseca e por hormônios, podendo ainda receber influência de autacóides e drogas (ROMAN & GONELLA, 1987; BURKS, 1987). O balanço entre as mensagens excitatórias e inibitórias é o principal determinante da modulação do ritmo de esvaziamento (ROMAN & GONELLA, 1987; BURKS, 1987).

As células musculares lisas gástricas respondem ao estímulo de neurotransmissores colinérgicos e adrenérgicos liberados de uma complexa rede de plexos do sistema nervoso autônomo, mioentérico e vago, localizados na parede intestinal (ROMAN & GONELLA, 1987). A ação parassimpática colinérgica tem efeito excitatório e as fibras simpáticas têm função inibitória nas células nervosas pós-ganglionares e musculares lisas (ROMAN & GONELLA, 1987; BURKS, 1987). Os neurotransmissores liberados pelo sistema vagal têm outra natureza que não colinérgica ou adrenérgica (MINAMI & McCALLUM, 1984; ROMAN & GONELLA, 1987; BURKS, 1987), sendo esta função exercida, provavelmente, pelo óxido nítrico (MONCADA, PALMER, HIGGS, 1991; OLIVEIRA *et al.*, 1992), que exerce efeito inibitório. Os hormônios que inibem o esvaziamento gástrico, em condições fisiológicas, são a gastrina e a colecistocinina (MEYER, 1987; RAYBOULD *et al.*, 1994).

Com relação ao esvaziamento dos carboidratos, é sabido que glicose e outros monossacarídeos têm a mesma ação, por grama, na inibição do esvaziamento; e 1mol da maioria dos dissacarídeos, incluindo a lactose, tem efeito similar àquele de 2mol dos seus produtos de hidrólise (HUNT, 1960; ELIAS *et al.*, 1968). Este fato sugere que, sob o aspecto funcional, os receptores localizam-se mais profundamente que as dissacaridases da bordadura em escova do intestino delgado (ELIAS *et al.*, 1968). De acordo com estes dados, nas situações em que a hidrólise dos carboidratos está comprometida, o estímulo sobre os receptores é reduzido. Em indivíduos adultos, com deficiência ontogênica de lactase, o esvaziamento de uma solução de lactose é mais rápido que o da glicose ou da mistura de glicose + galactose com a mesma concentração calórica (MALLINSON, 1968; GUIX-GARCIA *et al.*, 1977; WELSH & HALL, 1977; TRONCON *et al.*, 1983).

Na mucosa intestinal do rato, há ausência da enzima que hidrolisa a lactulose e, após a terceira semana de vida, os níveis de lactase diminuem a menos de 10%, ao mesmo tempo em que os níveis de sacarase e maltase atingem valores elevados (KOLDOVSKY, 1981). Com base nestas informações, COLLARES *et al.* (1991) compararam o esvaziamento gástrico dos dissacarídeos: maltose, sacarose, lactose e lactulose, em ratos adultos, verificando que o tempo de esvaziamento destes carboidratos é dependente da concentração das dissacaridases na mucosa. Em complementação a estes dados, os resultados das provas de esvaziamento dos quatro dissacarídeos foram confrontados com os do esvaziamento das misturas, em proporções iguais, dos respectivos monossacarídeos que constituem as suas moléculas (COLLARES, 1992). O estudo demonstrou que as retenções gástricas dos monossacarídeos, num mesmo período de tempo, foram significativamente mais elevadas em relação aos seus respectivos dissacarídeos, com exceção da glicose em relação à maltose. Estes trabalhos constituem a demonstração experimental de que, para efeito de inibição do esvaziamento gástrico, é necessária a hidrólise dos dissacarídeos, sendo o estímulo desencadeado pelo monossacarídeo.

Considerando a hipótese de que a ingestão prolongada de lactose poderia repercutir sobre o esvaziamento gástrico, foram avaliadas as retenções gástricas das soluções de lactose e da mistura, em proporções iguais, de glicose + galactose. No grupo Controle e com soluções a 5%, a retenção dos monossacarídeos foi significativamente superior à da lactose, como já havia sido verificado por COLLARES (1992). O esvaziamento da solução de lactose, no grupo Experimental, manteve o mesmo padrão quando comparado ao do grupo Controle. A análise dos valores obtidos com refeições a 10% demonstrou, da mesma forma, que não houve alteração no perfil de esvaziamento da solução de lactose entre os grupos.

Em relação à solução de glicose + galactose a 5%, os valores no grupo Experimental foram significativamente inferiores aos do Controle. Este aspecto poderia indicar uma alteração do mecanismo inibitório fisiológico de esvaziamento gástrico. CUNNINGHAM, HOROWITZ, READ (1991) estudaram um possível efeito da dieta sobre o esvaziamento gástrico, através de observação em humanos que receberam dieta padronizada e balanceada durante três dias. Ao fim deste período, foi avaliado o

esvaziamento gástrico de solução de glicose. O mesmo procedimento foi realizado após três dias em que a dieta foi suplementada com 400 gramas de glicose. Após a suplementação, a retenção gástrica da solução de glicose foi significativamente inferior. Esses dados sugeriram a ocorrência de alterações nos mecanismos reguladores do esvaziamento, decorrentes da elevada concentração de glicose na dieta. Duas hipóteses são aventadas para explicar o fenômeno: a primeira, sugere que a suplementação com glicose modifica o limiar inibitório dos receptores intestinais; a segunda considera uma adaptação ao elevado teor de glicose na dieta. Este mecanismo determina incremento da absorção no intestino proximal e, em decorrência, menor número de receptores inibitórios seriam acionados. Em analogia a esta interpretação, considerou-se, no presente trabalho, que a adição de lactose à ração poderia ter determinado modificação destes receptores, alterando seu limiar inibitório e estabelecendo o padrão observado na refeição de glicose + galactose a 5%. Contudo, o mesmo fenômeno não foi observado na refeição com solução a 10%, circunstância que poderia estar relacionada com a concentração desta refeição.

Adaptações anatômicas e funcionais no intestino delgado de ratos foram observadas em consequência da ingestão de lactose. A administração de ração com lactose a 25% a ratos desmamados (FISCHER, 1957), por períodos de sete até 11 semanas, resultou em aumento do peso absoluto da víscera. Em estudo realizado para avaliar os efeitos da diarreia induzida por sobrecarga de lactose no metabolismo da glutamina (BICUDO, 1993), a ingestão de ração, com 60% do carboidrato, aumentou significativamente o peso úmido do intestino delgado. Alteração no comprimento do órgão também foi identificada. A ingestão de ração com 68% de lactose, por uma a 12 semanas, resultou em aumento desta dimensão, quando comparada a de animais que, em períodos equivalentes, ingeriram ração com sacarose (JONES, SOSA, SKROMAK, 1972). Na presente investigação, em concordância com os relatos acima, ocorreu aumento significativo dos valores relativos de peso e de comprimento do intestino delgado.

A avaliação isolada das estruturas da parede intestinal ampliou as informações referentes ao incremento de peso da víscera. FISCHER (1957) comparou o conteúdo de nitrogênio tecidual em homogeneizado de mucosa com o conteúdo deste elemento nas demais estruturas. Foram observados valores significativamente superiores na amostra

contendo o epitélio intestinal. Mais recentemente, BICUDO (1993) determinou o peso da mucosa do intestino delgado em animais que receberam ração com 60% de lactose. Os resultados foram comparados com a avaliação em ratos que ingeriram amido, sendo encontrados valores superiores no primeiro grupo. Estas alterações indicam que a presença de elevadas concentrações do nutriente na ração pode determinar resposta proliferativa na mucosa intestinal.

O intestino delgado apresenta grande capacidade de adaptação às situações de perda da superfície de absorção. Ressecções intestinais ou cirurgias de "bypass" têm sido utilizadas como modelo de estudo para o entendimento de mudanças adaptativas (WILLIAMSON, 1982). Após ressecção de uma parte do intestino delgado, o segmento remanescente desenvolve modificações estruturais e funcionais que incluem diminuição da motilidade, dilatação de alças, aumento na profundidade das criptas, aceleração na migração celular e proliferação epitelial vilositária (NYGAARD, 1967; WESER & HERNANDEZ, 1971).

Vários estímulos podem desencadear mudanças estruturais e funcionais na mucosa do intestino delgado. Os principais mecanismos fisiológicos que controlam esta atividade adaptativa são: a nutrição luminal, influências hormonais endócrinas, autócrinas e parácrinas, fatores de crescimento, componentes enterotróficos da secreção pancreaticobiliar, fatores neurais, mudanças no fluxo sanguíneo e interações entre mesênquima e epitélio (DOWLING, 1992; JANKOWSKI, GOODLAD, WRIGHT, 1994).

DOWLING & BOOTH (1967) demonstraram a ação dos nutrientes da luz intestinal como fator trófico para o epitélio. A transposição do jejuno para a posição do íleo, e deste para a posição do jejuno, desencadeou hipertrofia da mucosa ileal de ratos. O estudo permitiu concluir que esta hipertrofia decorreu do contato da mucosa com conteúdo alimentar de maior valor calórico.

Estudos subseqüentes identificaram a ação de componentes nutricionais específicos sobre a mucosa intestinal do delgado. A infusão de aminoácidos diretamente no íleo de ratos, alimentados por via parenteral, estimulou o crescimento da mucosa desse segmento (SPECTOR *et al.*, 1981). A administração intragástrica de glicose e de galactose

resultou em proliferação epitelial no intestino delgado de ratos (WESER, VANDEVENTER, TAWIL, 1982). WESER *et al.* (1986) avaliaram o efeito específico da infusão de mono e de dissacarídeos. A investigação forneceu uma série de informações relativas ao efeito de soluções de carboidratos isoladamente sobre a mucosa intestinal. A infusão de sacarose determinou proliferação diretamente proporcional à concentração do açúcar na solução; o crescimento epitelial ocorreu em resposta a mono e dissacarídeos, mas foi significativamente superior com estes últimos; a lactose a 5% estimulou crescimento significativo da mucosa; a lactulose não promoveu qualquer efeito proliferativo e, similarmente, a inibição da hidrólise da sacarose (pela adição de substância inibidora da α -glicosidase específica) aboliu o efeito proliferativo do carboidrato, indicando que a adaptação epitelial, induzida pelos dissacarídeos, depende das funções de hidrólise e absorção. Ainda que o experimento tivesse sido realizado em animais adultos, com alterações sugestivas de má digestão de lactose (aumento significativo no peso do ceco), a capacidade hidrolítica parece ter sido suficiente para determinar efeitos tróficos da lactose sobre a mucosa.

No presente estudo, a comparação morfométrica das camadas teciduais na parede do duodeno, jejuno alto e intestino delgado médio não demonstrou diferenças significativas entre os grupos. No íleo terminal, ocorreu aumento da altura da camada vilositária entre os animais do grupo que ingeriu lactose, sendo a diferença estatisticamente significativa. LEBENTHAL, SUNSHINE, KRETCHMER (1973) realizaram estudo histológico do jejuno de ratos mantidos em aleitamento natural até a quarta semana de vida. As medidas de profundidade da cripta, altura vilositária e os índices cinéticos não foram diferentes quando comparados com grupo-controle desmamado aos dez dias de vida.

As evidências de proliferação epitelial, em virtude da ingestão de lactose, identificadas nos estudos citados (FISCHER, 1957; BICUDO, 1993) foram indiretas e não localizaram os segmentos em que ocorreu a proliferação que, se decorrente do mecanismo de nutrição luminal, seria observada nas porções mais proximais do intestino delgado. WESER *et al.* (1986) demonstraram que o crescimento mucoso foi maior nas áreas adjacentes ao sítio de infusão. Devido aos resultados encontrados na presente investigação, outros mecanismos devem ser aventados.

ZUCOLOTO *et al.* (1991) demonstraram que a adição de fito-hemoaglutinina à ração de ratos determina agressão da mucosa jejunal e proliferação do epitélio no íleo. O estudo considerou a informação de que a ingestão da substância causa lesão epitelial no jejuno e de que não agride as porções mais distais do intestino delgado. Naquele segmento, ocorreu diminuição da população celular vilositária e hiperplasia criptica. No íleo distal, houve proliferação das vilosidades e aumento da profundidade da cripta. Dois mecanismos de controle de resposta adaptativa do epitélio intestinal foram utilizados para explicar estes resultados. Um deles foi a teoria da retroalimentação: a diminuição do número de células na vilosidade jejunal estimulou a hiperplasia da cripta deste mesmo segmento. O controle local da proliferação epitelial, em que a divisão celular na cripta é regulada pelo número de células maduras na vilosidade, foi verificado também por RIJKE *et al.* (1976), através de injúria isquêmica. O mecanismo aventado para interpretar a hiperplasia cripto-vilositária no epitélio do íleo foi o de adaptação da porção terminal do intestino delgado decorrente de agressão celular nos segmentos proximais. Este processo tem sido demonstrado através de experimentos envolvendo diferentes situações em que há lesão ou perda celular. A ressecção de 10 a 80% do intestino delgado, entre o jejuno proximal e íleo distal, determinou mudanças hiperplásicas no segmento ileal remanescente diretamente proporcionais à quantidade de tecido removido (HANSON, OSBORNE, SHARP, 1977). O efeito lesivo do ácido láctico, infundido sobre a mucosa do intestino delgado de ratos, resultou em modificações compatíveis com esta resposta (HAMILTON, 1967).

O relato de exemplos de modificações adaptativas no intestino, em situações de agressão a este órgão, poderia ser utilizado para explicar a resposta proliferativa ileal à administração de lactose. A perfusão de soluções hipertônicas, no intestino delgado, produz uma rápida resposta, incluindo equilíbrio osmótico (HINDLE & CODE, 1972; NORRIS, 1973) e alterações morfológicas e bioquímicas das células epiteliais (KAMEDA *et al.*, 1968; NORRIS, 1973). Os efeitos de solução de manitol a 20%, instilada no estômago de ratos, incluíram: rápido equilíbrio osmótico no fluido jejunal, com queda da concentração luminal do carboidrato; perda significativa de células de absorção da mucosa jejunal; e redução na atividade das dissacaridasas (TEICHBERG *et al.*, 1978; PALACIOS *et al.*, 1989). Quando solução hipertônica de manitol foi infundida, por gavagem (PALACIOS *et al.*, 1989), o

estudo morfométrico do segmento proximal mostrou decréscimo significativo na altura da vilosidade. Nos segmentos médio e distal do intestino delgado, os índices morfométricos não foram comprometidos. Na diarreia osmótica, secundária à má digestão ou má absorção de carboidratos, a presença do açúcar e dos produtos de sua fermentação resulta num conteúdo luminal hipertônico que pode lesar a mucosa (LIFSHITZ *et al.*, 1971). Na presente investigação, há indícios de que o efeito da ração possa ter induzido alterações epiteliais no intestino delgado. As indicações são representadas pelo crescimento da camada vilositária no íleo terminal, e, no intestino delgado médio, pelo aumento da profundidade da cripta e redução na altura das vilosidades, porém, neste segmento, os valores não foram significativos em relação ao grupo Controle. O estudo morfométrico é um instrumento restrito para elucidar esta relação. É provável que a análise cinética da população celular possa auxiliar na identificação dos processos envolvidos nas modificações epiteliais decorrentes da ingestão crônica de lactose, no intestino delgado.

Entre as repercussões da lactose, tem sido identificado o efeito do carboidrato sobre a atividade da lactase na mucosa intestinal. Há evidências suficientes de que, em ratos, esta atividade pode ser induzida pela ingestão do substrato. Em animais adultos, a atividade enzimática aumentou de 0,8 para 3,4U/g, após 12 semanas de exposição à ração com 30% de lactose. Este aumento foi significativamente superior ao do grupo-controle (1,1U/g), que ingeriu ração com 3% do açúcar (BOLIN *et al.*, 1969). Pesquisas posteriores obtiveram resultados similares e constataram que a capacidade de indução não é substrato específico (BOLIN *et al.*, 1969; LEICHTER *et al.*, 1984), ocorrendo mesmo quando o período de exposição é tão curto quanto sete dias (JONES *et al.*, 1972; LEICHTER *et al.*, 1984) e mantendo-se enquanto acontece a ingestão do açúcar (BOLIN *et al.*, 1969; JONES *et al.*, 1972). O efeito indutor da lactose, observado em ratos adultos e jovens logo após o desmame, pode ser revertido e restabelecido de acordo, respectivamente, com a suspensão ou reintrodução do carboidrato na alimentação (GIRARTED *et al.*, 1964; CAIN *et al.*, 1969). A administração de ração, contendo 30% de lactose, a ratos adultos resultou em elevação dos valores de atividade enzimática, porém o aumento não foi significativo (KIM *et al.*, 1978). Com resultados similares a estes últimos, no presente trabalho, a determinação da atividade total e relativa da lactase mostrou tendência, embora não-significativa, para

valores mais altos no grupo Experimental. No homem, a situação é diferente, visto que a ingestão prolongada de leite ou derivados não tem influência sobre a atividade enzimática (KNUDSEN *et al.*, 1968; LEREBOURS *et al.*, 1989).

Mesmo que a ocorrência de indução enzimática não tenha sido observada em humanos, quando adultos com má digestão de lactose mantêm a ingestão do carboidrato, os sintomas iniciais de intolerância, na maioria das vezes, tendem a diminuir (JOHNSON *et al.*, 1993). Em ratos ingerindo ração com lactose, a diarreia pode não ocorrer (COLLARES, 1988) ou pode ser um fenômeno transitório (FISCHER, 1957; McCALL *et al.*, 1962). Considerando que as modificações observadas no presente estudo, no estômago e no intestino delgado, são insuficientes para explicar a ausência do sintoma, infere-se que tenham sido desenvolvidos outros processos que resultaram na recuperação de líquidos.

A diarreia secundária à má absorção de carboidratos decorre do aumento da secreção de líquidos por efeito osmótico do açúcar e diminuição da absorção no intestino grosso (CHRISTOPHER & BAYLESS, 1971; ROYALL, WOLEVER, JEEJEBHOY, 1990). Estudos em humanos demonstraram que a tendência para desenvolver diarreia, em resposta a uma refeição contendo carboidrato não absorvível, depende mais da acomodação colônica do que do tempo de trânsito no intestino delgado (READ *et al.*, 1980).

Estudos experimentais verificaram que a ingestão de lactose provoca dilatação e aumento de peso do intestino grosso (FISCHER, 1957; McCALL *et al.*, 1962; KIM *et al.*, 1978; COLLARES *et al.*, 1985a,b; COLLARES *et al.*, 1986a; COLLARES, 1988).

COLLARES *et al.* (1985a) apontaram como fatores relacionados à dilatação do ceco o maior afluxo de líquidos através da válvula ileocecal e a produção aumentada de gases provenientes da fermentação bacteriana dos carboidratos.

O crescimento proliferativo do epitélio do ceco e cólon representa, em parte, o substrato histológico do aumento de peso da víscera, conforme demonstrado por MACEDO (1991). Este estudo avaliou aspectos morfométricos e morfocinéticos da mucosa do intestino grosso, em ratos que receberam ração com lactose (25%) por seis meses. Os resultados mostraram um aumento significativo de volume e peso do ceco e do cólon.

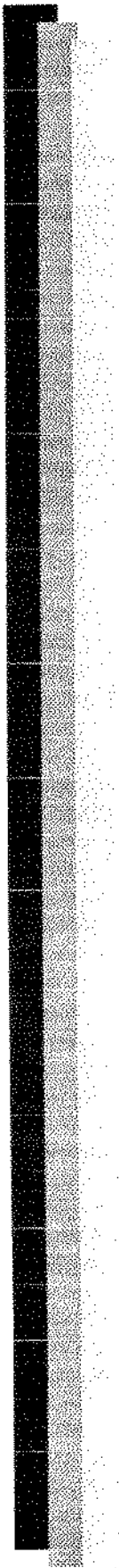
Quanto às alterações epiteliais, foram encontrados fenômenos indicativos de proliferação celular na cripta, no ceco e no cólon proximal. Esta resposta proliferativa foi interpretada com base em estudos no intestino delgado, em que a agressão às células vilositárias resulta em aumento da produção celular na cripta (MACEDO, 1991). O lactato, produzido pelo metabolismo bacteriano anaeróbio a partir do piruvato, corresponderia ao fator agressor da mucosa colônica. Este fato foi observado por SAUNDERS & SILLERY (1982), através da infusão de H⁺ e lactato no íleo e cólon de ratos, sendo que o procedimento resultou em alterações estruturais de células epiteliais destes segmentos. A proliferação de colonócitos também pode ser entendida como resultante da ação trófica dos ácidos graxos de cadeia curta. A infusão destes ácidos, através de fistula ileal externa, resultou em proliferação celular da mucosa do intestino grosso (SAKATA, 1987).

Na situação de deficiência de lactase, a lactose não digerida chega ao intestino grosso, onde é, em parte, degradada por bactérias anaeróbias (CUMMINGS, ENGLYST, WIGGINS, 1986). A ação bacteriana fermentativa resulta na formação de ácidos graxos de cadeia curta, entre os quais os mais importantes são o acético, o propiônico e o butírico, sendo o primeiro o mais abundante (CASPARY, 1986). Ácidos graxos de cadeia curta são substratos metabólicos absorvidos em nível colônico (CUMMINGS & ENGLYST, 1987). A absorção destas substâncias tem como conseqüências: recuperação calórica que pode diminuir os efeitos nutricionais da absorção proximal deficiente (McNEIL *et al.*, 1978; BOND *et al.*, 1980); estímulo à absorção de água, sódio e potássio, resultando em recuperação de líquidos (RUPPIN *et al.*, 1980); e efeito trófico para o epitélio colônico, estimulando a proliferação celular (SAKATA, 1987). Os efeitos positivos da formação e absorção dos ácidos graxos de cadeia curta parecem ser responsáveis, ao menos em parte, pela recuperação do peso de ratos alimentados, por períodos prolongados, com ração apresentando concentração elevada de lactose, como sugere KIM *et al.* (1978).

No presente estudo, foi verificado aumento significativo do volume externo do ceco. No cólon, os valores foram superiores no grupo Experimental, mas não houve diferença estatística. Resultados similares foram identificados por COLLARES *et al.* (1985a): a administração de lactose nas concentrações de 5 a 35% permitiu verificar que o aumento de volume do intestino grosso deve-se, principalmente, à dilatação do ceco,

fenômeno que guarda relação direta com o teor de lactose. No cólon, o aumento de volume foi observado apenas nas concentrações superiores a 25%.

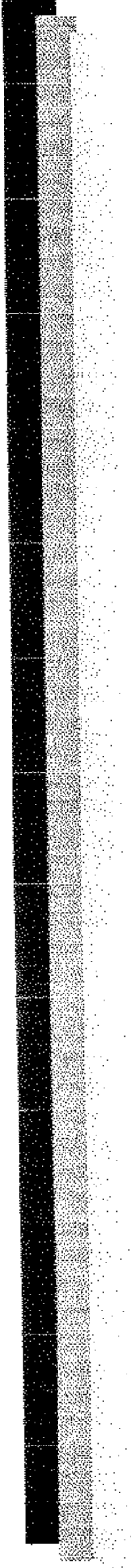
Em certa medida, a proliferação epitelial representa o substrato histológico do aumento de peso no intestino grosso. Atualmente, os ácidos graxos de cadeia curta são, reconhecidamente, substâncias que exercem efeitos tróficos sobre os colonócitos. No intestino delgado, a glutamina é o aminoácido preferencialmente utilizado pelos enterócitos como substrato para a síntese protéica (EVANS & SHRONTS, 1992; JANKOWSKI *et al.*, 1994). Na situação de diarreia osmótica provocada pela má digestão de lactose, ocorre elevação da atividade da glutamina-sintetase intestinal e hipertrofia da mucosa do intestino delgado (BICUDO, 1993). Assim, na ingestão crônica de lactose, o estudo morfocinético do epitélio do intestino delgado, a participação da glutamina e de uma variedade de peptídeos gastrintestinais (ATILLASOY & HOLT, 1993) merecem futuras investigações.



5. CONCLUSÕES

O estudo da ingestão de lactose em concentração elevada por ratos após o desmame, durante quatro semanas, permitiu concluir que:

1. A ingestão de lactose resultou em diminuição significativa do peso corporal. Esta diferença foi identificada no 21^a dia e se manteve até o final do estudo.
2. A lactose produziu um aumento significativo do peso úmido relativo do estômago.
3. Não houve modificação no perfil de esvaziamento gástrico de soluções líquidas contendo lactose nas concentrações de 5% ou 10%.
4. Nos animais que ingeriram lactose, os valores de retenção gástrica, aos 15 minutos, da refeição de prova contendo glicose+galactose a 5%, foram significativamente inferiores quando comparados com os valores de retenção para a mesma solução no grupo Controle.
5. A lactose resultou em aumento significativo de peso e comprimento relativos do intestino delgado.
6. A ingestão de lactose determinou, no íleo terminal, aumento significativo na altura da camada vilositária. No duodeno e no jejuno, não ocorreram alterações morfométricas.
7. A adição de lactose à ração não repercutiu significativamente sobre a atividade da lactase no intestino delgado.
8. A presença da lactose na ração determinou aumento significativo do volume externo e do peso úmido do ceco. No cólon, o carboidrato produziu aumento de peso, porém não modificou, de maneira significativa, o volume externo da víscera.



6. APÊNDICES

TABELA I - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, nos dias 0, 7, 14, 21 e 27 do estudo nos grupos Controle e Experimental.

Animal Nº	GRUPO CONTROLE					GRUPO EXPERIMENTAL					
	dia de observação					dia de observação					
	0	7	14	21	27	Animal Nº	0	7	14	21	27
7 C	102	134	179	222	250	7 E	108	132	181	208	238
8 C	97	131	168	200	220	8 E	99	122	168	197	213
9 C	103	133	184	228	260	9 E	103	125	160	200	229
10 C	96	122	171	205	237	10 E	105	112	163	203	233
11 C	105	136	197	242	273	11 E	99	130	160	200	213
12 C	114	150	187	216	226	12 E	114	133	168	203	222
13 C	75	116	157	199	231	13 E	74	104	145	190	210
14 C	70	102	143	192	224	14 E	70	94	120	159	182
15 C	106	150	199	235	270	15 E	101	115	148	183	212
16 C	103	148	195	232	278	16 E	106	132	169	206	239
17 C	105	132	175	204	223	17 E	115	149	193	221	247
18 C	94	123	156	191	205	18 E	109	140	184	211	234
19 C	104	137	179	229	270	19 E	107	130	171	206	241
20 C	108	148	192	239	272	20 E	106	132	160	206	233
21 C	103	135	171	207	238	21 E	104	123	161	200	228
22 C	106	156	195	229	255	22 E	114	144	185	218	244
23 C	124	147	184	223	257	23 E	123	156	198	233	270
24 C	115	138	179	207	234	24 E	112	141	179	211	234
25 C	90	118	162	199	230	25 E	89	112	142	187	200
26 C	89	120	157	194	213	26 E	91	129	165	200	230
27 C	113	141	190	233	265	27 E	111	142	181	204	238
28 C	101	129	163	200	226	28 E	108	141	173	200	231
29 C	83	113	151	188	206	29 E	81	106	142	184	200
30 C	91	113	148	189	205	30 E	91	105	130	172	198
31 C	76	102	134	179	200	31 E	79	107	143	189	208
32 C	79	110	149	196	218	32 E	81	110	142	187	206
33 C	102	146	170	208	226	33 E	100	114	171	236	299
34 C	108	148	196	231	258	34 E	108	134	166	199	214
36 C	106	138	178	204	226	37 E	106	155	195	223	252
37 C	122	155	196	228	247	38 E	118	141	185	216	241
41 C	107	138	175	208	236	39 E	121	148	191	225	254
42 C	95	133	166	203	226	40 E	110	160	196	226	248
43 C	97	135	168	208	235	41 E	110	140	175	212	248
44 C	99	139	176	209	240	42 E	95	129	153	191	205
45 C	72	102	137	169	199	45 E	71	98	121	153	174
46 C	77	108	147	180	205	46 E	76	104	137	168	200
49 C	92	130	165	204	245	49 E	92	113	140	180	207
50 C	93	127	166	208	241	50 E	90	121	156	184	204
51 C	95	123	162	195	218	51 E	94	120	148	177	200
52 C	95	126	153	200	234	52 E	103	123	150	185	205
53 C	89	126	158	191	207	53 E	92	118	151	186	205
54 C	95	112	146	179	198	54 E	96	127	155	192	212
55 C	104	130	173	200	218	55 E	105	140	182	210	247
56 C	83	104	136	164	191	56 E	86	116	150	184	202
57 C	113	138	172	201	220	57 E	112	137	179	200	219
58 C	124	153	188	217	146	58 E	124	145	180	206	233
59 C	129	156	197	226	252	59 E	128	152	186	202	222
60 C	130	164	200	229	254	60 E	132	161	195	217	234
Médias	99,6	131,6	170,6	207,0	234,5		101,6	128,4	164,4	198,2	222,7
DP	14,2	15,8	18,2	18,3	22,3		15,2	16,7	20,0	17,7	20,0
EP	2,0	2,3	2,6	2,6	3,2		2,2	2,4	2,9	2,6	2,9
Med	101,5	133,0	171,0	204,0	232,5		104,5	129,5	165,5	200	225
tc=1,980-2,000							p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
to=	0,52	0,969	0,998	2,452	2,744						

TABELA II- Valores Individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) das dosagens de proteínas totais (g/dl) nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE		GRUPO EXPERIMENTAL	
Nº RATO	PT (g/dl)	Nº RATO	PT (g/dl)
7 C	5,9	7 E	6,1
8 C	6,0	8 E	6,2
9 C	6,2	9 E	5,7
10 C	6,0	10 E	5,3
11 C	7,0	11 E	6,4
12 C	7,2	12 E	6,4
13 C	7,1	13 E	6,8
14 C	6,8	14 E	5,8
15 C	6,5	15 E	6,5
16 C	7,4	16 E	5,9
17 C	7,3	17 E	6,6
18 C	7,2	18 E	6,1
19 C	6,3	19 E	6,0
20 C	6,5	20 E	6,6
21 C	6,1	21 E	6,0
22 C	6,4	22 E	6,6
23 C	6,3	23 E	6,2
24 C	6,1	24 E	5,5
25 C	5,7	25 E	6,1
26 C	5,6	26 E	5,9
27 C	6,2	27 E	6,5
28 C	5,0	28 E	5,8
29 C	6,1	29 E	5,8
30 C	6,2	30 E	6,6
31 C	5,7	31 E	6,3
32 C	6,4	32 E	6,5
33 C	6,5	33 E	7,4
34 C	7,3	34 E	6,8
36 C	7,0	37 E	6,9
37 C	7,8	38 E	6,5
41 C	7,2	39 E	7,1
42 C	6,9	40 E	6,4
43 C	6,4	41 E	6,2
44 C	6,6	42 E	6,3
45 C	7,2	45 E	6,9
46 C	7,5	46 E	6,3
49 C	7,2	49 E	6,0
50 C	6,8	50 E	6,0
51 C	6,2	51 E	8,0
52 C	6,3	52 E	6,5
53 C	7,2	53 E	6,6
54 C	6,5	54 E	6,8
55 C	7,6	55 E	7,7
56 C	6,9	56 E	6,9
57 C	7,1	57 E	6,4
58 C	6,2	58 E	6,2
59 C	6,9	59 E	5,7
60 C	8,1	60 E	6,4
Média	6,6		6,4
DP	0,6		0,5
EP	0,1		0,1
Mediana	6,5		6,4
U=810		p>0,05	

PT=Proteínas Totais

TABELA III - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, do peso úmido absoluto (g) e relativo (g/100 de peso do animal) do estômago nos grupos Controle e Experimental

GRUPO CONTROLE				GRUPO EXPERIMENTAL			
Animal Nº	Peso animal (g)	Peso estômago		Animal Nº	Peso animal (g)	Peso estômago	
		Absoluto (g)	Relativo (g/100g)			Absoluto (g)	Relativo (g/100g)
7 C	250	1,07	0,43	7 E	238	1,12	0,47
8 C	220	0,94	0,43	8 E	213	1,02	0,48
9 C	260	1,01	0,39	9 E	229	1,06	0,46
10 C	237	1,08	0,46	10 E	233	1,17	0,50
11 C	273	1,31	0,48	11 E	213	1,06	0,50
12 C	226	1,07	0,47	12 E	222	1,00	0,45
13 C	231	1,03	0,44	13 E	210	1,02	0,48
14 C	224	1,11	0,50	14 E	182	0,99	0,55
15 C	270	1,08	0,40	15 E	212	1,15	0,54
16 C	278	1,05	0,38	16 E	239	1,17	0,49
17 C	223	0,98	0,44	17 E	247	1,06	0,43
18 C	205	0,97	0,47	18 E	234	1,14	0,49
Médias	241,4	1,06	0,44		222,7	1,08	0,49
DP	23,0	0,09	0,04		17,0	0,06	0,03
EP	6,0	0,03	0,01		4,9	0,02	0,01
Med	234,0	1,06	0,44		225,5	1,06	0,49
		U=57	U=25				
		p>0,05	p<0,05				

TABELA IV- Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 15 minutos após a administração da refeição de prova G+Ga a 5% ou Lactose a 5% nos grupos Controle e Experimental.

Glicose+Galactose 5%

GRUPO CONTROLE			GRUPO EXPERIMENTAL		
Animal Nº	Peso animal (g)	RG (%)	Animal Nº	Peso animal (g)	RG (%)
10 C	237	44,9	10 E	233	39,4
11 C	273	50,6	11 E	213	35,5
14 C	224	39,6	14 E	182	38,0
15 C	270	59,3	15 E	212	35,7
18 C	205	40,0	18 E	234	35,6
19 C	270	38,7	19 E	241	39,3
21 C	238	40,2	21 E	228	30,4
24 C	234	44,2	24 E	234	34,6
26 C	213	40,2	26 E	230	40,7
28 C	226	38,8	28 E	231	41,1
29 C	206	43,1	29 E	200	41,2
31 C	200	48,3	31 E	208	53,7
Médias	233,0	44,0		219,8	38,8
DP	25,0	5,9		17,5	5,5
EP	7,2	1,7		5,1	1,6
Med	230,0	41,6		229,0	38,5

$p < 0,02$

Lactose 5%

GRUPO CONTROLE			GRUPO EXPERIMENTAL		
Animal Nº	Peso animal (g)	RG (%)	Animal Nº	Peso animal (g)	RG (%)
9 C	260	38,6	9 E	229	41,6
12 C	226	30,0	12 E	222	33,6
13 C	231	36,1	13 E	210	34,7
16 C	278	37,9	16 E	239	43,8
17 C	223	38,6	17 E	247	35,8
20 C	272	34,9	20 E	233	38,2
22 C	255	42,7	22 E	244	42,8
23 C	257	35,3	23 E	270	39,4
25 C	230	38,0	25 E	200	30,4
27 C	265	46,1	27 E	238	50,2
30 C	205	33,1	30 E	198	33,1
32 C	218	37,4	32 E	206	32,9
Médias	243,3	37,4		228,0	38,0
DP	22,8	4,0		20,7	5,5
EP	6,6	1,2		6,0	1,6
Med	243,0	37,7		231,0	37,0

$p > 0,02$

TABELA V- Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais e da retenção gástrica (RG) em porcentagem, aos 15 minutos após a administração da refeição de prova G+Ga a 10% ou Lactose a 10% nos grupos Controle e Experimental.

Glicose+Galactose 10%

GRUPO CONTROLE			GRUPO EXPERIMENTAL		
Animal N°	Peso animal (g)	RG (%)	Animal N°	Peso animal (g)	RG (%)
33 C	226	55,4	34 E	214	43,6
41 C	236	71,0	42 E	205	67,6
45 C	199	54,8	46 E	200	55,5
49 C	245	63,5	50 E	204	60,5
51 C	218	58,2	52 E	205	64,3
54 C	198	73,7	53 E	205	60,3
56 C	191	71,1	55 E	247	63,4
58 C	246	70,5	57 E	219	65,8
60 C	254	66,4	59 E	222	57,3
62 C	221	51,7	61 E	198	62,7
43 C	235	57,5	38 E	241	53,7
37 C	247	66,4	40 E	248	57,2
Médias	226,3	63,4		216,3	59,3
DP	20,4	7,2		16,1	6,2
EP	5,9	2,1		4,7	1,8
Med	230,5	65,0		209,5	58,8

p>0,02

Lactose 10%

GRUPO CONTROLE			GRUPO EXPERIMENTAL		
Animal N°	Peso animal (g)	RG (%)	Animal N°	Peso animal (g)	RG (%)
34 C	258	50,1	33 E	229	56,3
42 C	226	59,9	41 E	248	49,5
46 C	205	52,0	45 E	174	60,1
50 C	241	43,8	49 E	207	48,8
52 C	234	54,5	51 E	200	40,6
53 C	207	52,0	54 E	212	43,2
55 C	218	49,6	56 E	202	45,3
57 C	220	60,3	58 E	233	49,9
59 C	252	48,2	60 E	234	53,4
61 C	206	50,3	62 E	228	47,1
44 C	240	51,9	37 E	252	40,9
36 C	226	50,5	39 E	254	31,5
Médias	227,8	51,9		221,8	47,2
DP	17,0	4,4		22,1	7,4
EP	4,9	1,3		6,4	2,1
Med	226,0	51,2		228,5	47,9

p>0,02

TABELA VI - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais do peso úmido absoluto (g) e relativo (g/100 g de peso do animal) do intestino delgado nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE				GRUPO EXPERIMENTAL			
Animal Nº	Peso animal (g)	Peso Intestino Delgado		Animal Nº	Peso animal (g)	Peso Intestino Delgado	
		Absoluto (g)	Relativo (g/100g)			Absoluto (g)	Relativo (g/100g)
7 C	250	5,59	2,24	7 E	238	6,07	2,55
8 C	220	5,30	2,41	8 E	213	5,67	2,66
9 C	260	5,82	2,62	9 E	229	5,82	2,54
10 C	237	5,90	2,49	10 E	233	5,98	2,57
11 C	273	6,73	2,46	11 E	213	5,77	2,71
12 C	226	5,26	2,33	12 E	222	5,69	2,56
13 C	231	6,53	2,83	13 E	210	6,52	3,10
14 C	224	6,37	2,84	14 E	182	6,21	3,41
15 C	270	5,17	2,28	15 E	212	6,76	3,19
16 C	278	6,57	2,36	16 E	239	7,15	2,99
17 C	223	6,71	3,00	17 E	247	6,82	2,76
18 C	205	5,53	2,69	18 E	234	6,35	2,71
Médias	241,4	6,04	2,55		222,7	6,23	2,81
DP	23,0	0,52	0,24		17,0	0,47	0,28
EP	6,6	0,15	0,07		4,9	0,14	0,08
Med	234,0	6,04	2,48		225,5	6,14	2,69
		U=58	U=22				
		p>0,05	p<0,05				

TABELA VII - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, do comprimento absoluto (cm) e relativo (cm/100 g de peso do animal) do intestino delgado nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE				GRUPO EXPERIMENTAL			
Animal Nº	Peso animal (g)	Comp. Intestino Delgado		Animal Nº	Peso animal (g)	Comp. Intestino Delgado	
		Absoluto (cm)	Relativo (cm/100g)			Absoluto (cm)	Relativo (cm/100g)
7 C	250	108,0	43,20	7 E	238	109,0	45,80
8 C	220	100,0	45,45	8 E	213	100,0	46,95
9 C	220	115,0	44,23	9 E	229	102,0	44,54
10 C	237	108,0	45,57	10 E	233	108,5	46,57
11 C	273	104,0	38,09	11 E	213	104,0	48,83
12 C	226	101,0	44,70	12 E	222	109,0	49,10
13 C	231	102,0	44,15	13 E	210	105,0	50,00
14 C	224	105,0	46,87	14 E	182	101,0	55,49
15 C	270	101,0	37,41	15 E	212	116,0	54,71
16 C	278	106,0	38,13	16 E	239	115,0	48,12
17 C	223	107,0	47,98	17 E	247	108,0	43,72
18 C	205	103,0	50,24	18 E	234	112,0	47,86
Médias	241,4	105,0	43,84		222,7	107,5	48,47
DP	23,0	4,0	3,89		17,0	5,0	3,45
EP	6,6	1,2	1,12		4,9	1,4	1,0
Med	234,0	104,5	44,47		225,5	108,2	47,99
		U=48,5	U=28				
		p>0,05	p<0,05				

TABELA VIII - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP) Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) da espessura das camadas serosa e muscular criptica, vilositária, total e tamanho celular (em micrômetros) no duodeno nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE						GRUPO EXPERIMENTAL					
Animal Nº	Serosa + Muscular		Cripta	Vilosidade	Total	Animal Nº	Serosa + Muscular		Cripta	Vilosidade	Total
40 C	145,00		212,00	599,00	956,00	40 E	140,00		198,00	720,00	1058,00
41 C	166,67		264,44	722,22	1153,33	41 E	183,33		228,33	818,33	1230,00
42 C	184,00		185,00	631,00	1000,00	42 E	168,89		186,67	614,44	970,00
45 C	145,00		210,00	641,25	996,25	45 E	123,33		201,11	685,56	1010,00
47 C	136,00		214,00	727,00	1077,00	47 E	164,00		224,00	658,00	1046,00
51 C	128,00		164,00	679,00	971,00	51 E	144,00		202,00	638,00	984,00
Médias	150,78		208,24	666,58	1025,60		153,93		206,69	689,06	1049,67
DP	18,97		30,84	47,21	68,68		20,08		14,71	66,86	86,44
EP	7,75		12,59	19,2	28,04		8,20		6,00	27,29	35,29
Med	145,00		211,00	660,13	998,13		154,00		201,56	671,78	1028,00
	U=18		U=18	U=16							
	p>0,05		p>0,05	p>0,05							

GRUPO CONTROLE			GRUPO EXPERIMENTAL		
Animal Nº	Tamanho Celular	Animal Nº	Tamanho Celular	Animal Nº	Tamanho Celular
40 C	23,56	40 E	28,12		
41 C	25,48	41 E	29,11		
42 C	20,43	42 E	28,13		
45 C	21,33	45 E	27,82		
47 C	27,88	47 E	24,52		
51 C	29,81	51 E	23,08		
Média	24,75		26,80		
DP	3,36		2,20		
EP	1,37		0,90		
Med	24,52		27,97		
	U=12				
	p>0,05				

TABELA IX - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) da espessura das camadas serosa e muscular, críptica, vilositária, total e tamanho celular (em micrômetros), no jejuno alto nos grupos Controle e Experimental

GRUPO CONTROLE							GRUPO EXPERIMENTAL						
Animal Nº	Serosa + Muscular	Críptica	Vilositade	Total	Animal Nº	Serosa + Muscular	Críptica	Vilositade	Total				
40 C	95,56	125,56	504,44	725,56	40 E	117,00	194,00	658,00	969,00				
41 C	98,33	175,00	543,33	816,67	41 E	95,56	167,78	596,67	860,00				
42 C	91,11	133,33	543,33	767,78	42 E	85,00	128,75	395,00	608,75				
45 C	101,25	175,00	581,25	857,50	45 E	95,71	120,00	525,71	741,43				
47 C	105,00	138,33	518,33	761,67	47 E	82,50	158,75	538,75	780,00				
51 C	83,75	160,00	497,50	741,25	51 E	105,56	150,00	582,22	837,80				
Médias	95,83	151,20	531,37	778,40		96,89	153,21	549,39	799,50				
DP	6,93	19,80	28,33	45,25		11,77	24,56	81,26	111,05				
EP	2,83	8,08	11,57	18,47		4,81	10,03	33,17	45,34				
Med	96,94	149,17	530,83	764,72		95,63	154,38	560,49	780,00				
	U=18	U=17	U=12										
	p>0,05	p>0,05	p>0,05										

GRUPO CONTROLE			GRUPO EXPERIMENTAL		
Animal Nº	Tamanho Celular	Animal Nº	Tamanho Celular		
40 C	23,35	40 E	23,20		
41 C	22,04	41 E	26,46		
42 C	21,39	42 E	21,29		
45 C	21,29	45 E	26,79		
47 C	20,83	47 E	26,68		
51 C	22,97	51 E	21,56		
Média	21,98		24,33		
DP	0,91		2,39		
EP	0,37		0,98		
Med	21,71		24,83		
	U=28				
	p>0,05				

TABELA X - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) da espessura das camadas serosa e muscular, criptica, vilositária total e tamanho celular (em micrômetros) no intestino delgado médio nos grupos Controle e Experimental

GRUPO CONTROLE										GRUPO EXPERIMENTAL									
Animal Nº	Serosa + Muscular					Total	Vilosidade	Cripta	Animal Nº	Total	Serosa + Muscular					Cripta	Vilosidade	Total	
	40 C	41 C	42 C	45 C	47 C						51 C	Médias	DP	EP	Média				40 E
	141,11	188,89	120,00	105,00	145,00	120,00	476,11	136,67	690,00	444,44	690,00	40 E	84,00	131,00	479,00	694,00			
	104,44	103,33	83,33	74,00	93,00	78,89	597,00	27,00	885,55	593,33	885,55	41 E	100,00	162,00	567,00	829,00			
							566,00	11,02	703,33	500,00	703,33	42 E	72,50	111,25	477,00	660,75			
							597,00	130,56	745,00	566,00	745,00	45 E	111,00	178,00	446,00	735,00			
							476,11	U=24	835,00	597,00	835,00	47 E	77,78	153,33	568,00	799,11			
							529,48	p>0,05	675,00	476,11	675,00	51 E	123,33	176,67	571,00	871,00			
							59,05	U=19	755,65	529,48	755,65		94,77	152,04	518,00	764,81			
							24,11	p>0,05	78,35	59,05	78,35		18,29	24,11	51,79	74,50			
							533,00		31,99	24,11	31,99		7,47	9,84	21,15	30,42			
									724,17	533,00	724,17		92,00	157,67	523,00	697,88			

GRUPO CONTROLE				GRUPO EXPERIMENTAL			
Animal Nº	Tamanho Celular	Animal Nº	Tamanho Celular	Animal Nº	Tamanho Celular	Animal Nº	Tamanho Celular
40 C	22,36	40 E	22,12	40 E	22,12	40 E	22,12
41 C	17,09	41 E	18,75	41 E	18,75	41 E	18,75
42 C	21,90	42 E	22,36	42 E	22,36	42 E	22,36
45 C	25,72	45 E	21,33	45 E	21,33	45 E	21,33
47 C	22,84	47 E	21,63	47 E	21,63	47 E	21,63
51 C	20,67	51 E	21,15	51 E	21,15	51 E	21,15
Média	21,76		21,22		21,22		21,22
DP	2,59		1,18		1,18		1,18
EP	1,06		0,48		0,48		0,48
Med	22,13		21,48		21,48		21,48
	U=14						
	p>0,05						

TABELA XI - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) da espessura das camadas serosa e muscular, críptica, vilositária, total e tamanho celular (em micrômetros) no íleo terminal nos grupos Controle e Experimental

GRUPO CONTROLE										GRUPO EXPERIMENTAL									
Animal Nº	Serosa + Muscular			Cripta	Vilosidade	Total	Animal Nº	Serosa + Muscular			Cripta	Vilosidade	Total						
	114,00	94,29	101,43					176,00	295,00	40 E				124,00	194,00	346,00			
40 C	176,00	295,00	585,00	176,00	295,00	585,00	40 E	124,00	194,00	346,00	633,00								
41 C	151,43	289,57	534,29	151,43	289,57	534,29	41 E	119,00	186,67	359,00	622,00								
42 C	127,14	275,71	504,29	127,14	275,71	504,29	42 E	120,00	224,00	332,22	622,22								
45 C	144,00	285,00	602,00	173,00	285,00	602,00	45 E	127,00	201,11	333,00	628,89								
47 C	92,00	286,00	520,00	142,00	286,00	520,00	47 E	106,67	228,33	326,67	607,80								
51 C	134,44	282,22	576,67	160,00	282,22	576,67	51 E	103,00	189,01	303,00	558,00								
Médias	113,36	285,42	553,71	154,93	285,42	553,71		116,61	206,82	333,32	611,99								
DP	19,77	5,87	36,04	17,07	5,87	36,04		8,79	16,50	17,25	25,38								
EP	8,07	2,40	14,71	6,97	2,40	14,71		3,59	6,74	7,04	10,36								
Med	107,71	285,50	555,48	155,71	285,50	555,48		119,50	197,55	332,61	622,11								
U=14										U=zero									
p>0,05										p<0,05									

GRUPO CONTROLE					GRUPO EXPERIMENTAL				
Animal Nº	Tamanho Celular	Animal Nº	Tamanho Celular		Animal Nº	Tamanho Celular	Animal Nº	Tamanho Celular	
40 C	19,95	40 E	17,31		40 E	17,31			
41 C	19,63	41 E	17,31		41 E	17,31			
42 C	18,75	42 E	19,23		42 E	19,23			
45 C	16,44	45 E	16,59		45 E	16,59			
47 C	19,76	47 E	17,79		47 E	17,79			
51 C	12,29	51 E	17,79		51 E	17,79			
Média	17,80		17,67			17,67			
DP	2,74		0,81			0,81			
EP	1,12		0,33			0,33			
Med	19,19		17,55			17,55			
U=23					U=23				
p>0,05					p>0,05				

TABELA XII - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, do peso absoluto do intestino delgado (g) e da atividade total (U) e relativa (U/g) da enzima lactase, nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE					GRUPO EXPERIMENTAL				
Animal N°	Peso animal (g)	Int. Delgado Peso Abs. (g)	U	U/g	Animal N°	Peso animal (g)	Int. Delgado Peso Abs. (g)	U	U/g
7 C	250	5,59	4,16	0,74	7 E	238	6,07	6,13	1,01
8 C	220	5,30	4,68	0,88	8 E	213	5,67	5,52	1,09
9 C	260	5,82	4,99	0,73	9 E	229	5,82	5,33	0,92
10 C	237	5,90	5,22	0,88	10 E	233	5,98	5,15	0,86
11 C	273	6,73	4,86	0,72	11 E	213	5,77	5,19	0,90
12 C	226	5,26	3,56	0,67	12 E	222	5,69	5,82	1,02
13 C	231	6,53	4,67	0,73	13 E	210	6,52	4,69	0,74
14 C	224	6,37	4,28	0,69	14 E	182	6,21	4,00	0,66
15 C	270	5,17	5,98	0,96	15 E	212	6,76	6,87	1,07
16 C	278	6,57	6,46	0,98	16 E	239	7,15	7,20	1,00
17 C	223	6,71	3,54	0,53	17 E	247	6,82	3,75	0,55
18 C	205	5,53	5,28	0,95	18 E	234	6,35	5,48	0,84
Médias	241,4	6,04	4,81	0,79		222,7	6,23	5,43	0,89
DP	23,0	0,52	0,84	0,13		17,0	0,47	0,98	0,16
EP	6,6	0,15	0,24	0,04		4,9	0,14	0,28	0,05
Med	234,0	6,04	4,77	0,74		225,5	6,14	5,41	0,91
		U=58	U=43	U=67,5					
		p>0,05	p>0,05	p>0,05					

TABELA XIII - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, do volume absoluto (cm³) e relativo (cm³/100 g de peso do animal) do intestino grosso, nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE					GRUPO EXPERIMENTAL				
Animal N°	Peso animal (g)	Volume do intestino grosso		Animal N°	Peso animal (g)	Volume do intestino grosso			
		Absoluto (cm ³)	Relativo (cm ³ /100g)			Absoluto (cm ³)	Relativo (cm ³ /100g)		
7 C	250	2,15	0,86	7 E	238	3,15	1,32		
8 C	220	3,15	1,43	8 E	213	3,15	1,48		
9 C	260	2,15	0,83	9 E	229	4,15	1,81		
10 C	237	3,15	1,33	10 E	233	5,15	2,21		
11 C	233	3,15	1,15	11 E	213	4,15	1,95		
12 C	226	3,15	1,39	12 E	222	3,15	1,41		
13 C	231	3,15	1,36	13 E	210	4,15	1,98		
14 C	224	3,15	1,40	14 E	182	4,15	2,28		
15 C	270	3,15	1,17	15 E	212	5,15	2,42		
16 C	278	3,15	1,13	16 E	239	4,15	1,74		
17 C	223	3,15	1,41	17 E	247	4,15	1,68		
18 C	205	2,15	1,05	18 E	234	4,15	1,78		
Médias	241,4	2,90	1,21		222,7	4,07	1,84		
DP	23,0	0,43	0,20		17,0	0,64	0,33		
EP	6,6	0,13	0,06		4,9	0,18	0,10		
Med	234,0	3,15	1,25		225,5	4,15	1,80		
		U=35	U=7,5						
		p<0,05	p<0,05						

TABELA XIV- Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, do volume absoluto (cm³) e relativo (cm³/100 g de peso do animal) do ceco, nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE					GRUPO EXPERIMENTAL				
Animal	Nº	Peso animal (g)	Volume do ceco		Animal	Nº	Peso animal (g)	Volume do ceco	
			Absoluto (cm ³)	Relativo (cm ³ /100g)				Absoluto (cm ³)	Relativo (cm ³ /100g)
7 C		250	1,15	0,46	7 E		238	2,15	0,90
8 C		220	2,15	0,97	8 E		213	2,15	1,00
9 C		260	1,15	0,44	9 E		229	2,15	0,94
10 C		237	2,15	0,91	10 E		233	4,15	1,68
11 C		273	2,15	0,79	11 E		213	3,15	1,47
12 C		226	2,15	0,95	12 E		222	2,15	0,97
13 C		231	1,15	0,50	13 E		210	3,15	1,50
14 C		224	2,15	0,96	14 E		182	3,15	1,73
15 C		270	2,15	0,80	15 E		212	3,15	1,48
16 C		278	2,15	0,77	16 E		239	3,15	1,48
17 C		223	2,15	0,96	17 E		247	3,15	1,27
18 C		205	1,15	0,56	18 E		234	2,15	0,92
Médias		241,4	1,82	0,76			222,7	2,82	1,29
DP		23,0	0,47	0,20			17,0	0,62	0,31
EP		6,6	0,14	0,06			4,9	0,18	0,09
Med		234,0	2,15	0,80			225,5	3,15	1,37
			U=20	U=13,5					
			p<0,05	p<0,05					

TABELA XV - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, do volume absoluto (cm³) e relativo (cm³/100g de peso do animal) do cólon, nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE				GRUPO EXPERIMENTAL			
Animal	Peso animal (g)	Volume do cólon		Animal	Peso animal (g)	Volume do cólon	
		Absoluto (cm ³)	Relativo (cm ³ /100g)			Absoluto (cm ³)	Relativo (cm ³ /100g)
7 C	250	1,00	0,40	7 E	238	1,00	0,42
8 C	220	1,00	0,45	8 E	213	1,00	0,47
9 C	260	1,00	0,38	9 E	229	2,00	0,87
10 C	237	1,00	0,42	10 E	233	1,00	0,43
11 C	263	1,00	0,37	11 E	213	1,00	0,47
12 C	226	1,00	0,44	12 E	222	1,00	0,45
13 C	231	2,00	0,86	13 E	210	1,00	0,48
14 C	224	1,00	0,45	14 E	182	1,00	0,55
15 C	270	1,00	0,37	15 E	212	2,00	0,94
16 C	278	1,00	0,36	16 E	239	1,00	0,42
17 C	223	1,00	0,45	17 E	247	1,00	0,40
18 C	205	1,00	0,49	18 E	234	2,00	0,85
Médias	241,4	1,08	0,45		222,7	1,25	0,56
DP	23,0	0,28	0,13		17,0	0,43	0,19
EP	6,6	0,08	0,04		4,9	0,13	0,06
Med	234,0	1,00	0,43		225,5	1,00	0,47
		U=60	U=38				
		p>0,05	p>0,05				

TABELA XVI - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, do peso úmido absoluto (g) e relativo (g/100 g de peso do animal) do intestino grosso, nos grupos Controle e Experimental.

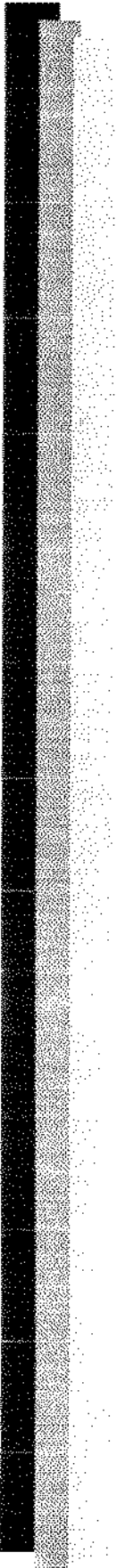
GRUPO CONTROLE				GRUPO EXPERIMENTAL			
Animal Nº	Peso animal (g)	Peso do Intestino Grosso		Animal Nº	Peso animal (g)	Peso do Intestino Grosso	
		Absoluto (g)	Relativo (g/100g)			Absoluto (g)	Relativo (g/100g)
7 C	250	0,92	0,37	7 E	238	1,44	0,61
8 C	220	1,04	0,47	8 E	213	1,18	0,55
9 C	260	0,99	0,38	9 E	229	1,73	0,76
10 C	237	0,99	0,42	10 E	233	1,72	0,74
11 C	273	1,07	0,39	11 E	213	1,46	0,69
12 C	226	1,04	0,46	12 E	222	1,31	0,59
13 C	231	1,20	0,52	13 E	210	1,25	0,60
14 C	224	1,09	0,49	14 E	182	1,41	0,77
15 C	270	1,05	0,39	15 E	212	1,60	0,75
16 C	278	1,10	0,40	16 E	239	1,40	0,59
17 C	223	1,17	0,52	17 E	247	1,74	0,70
18 C	205	0,89	0,43	18 E	234	1,50	0,64
Médias	241,4	1,05	0,44		222,7	1,48	0,67
DP	23,0	0,09	0,05		17,0	0,18	0,27
EP	6,6	0,03	0,02		4,9	0,05	0,02
Med	234,0	1,05	0,43		225,5	1,45	0,67
		p<0,05	p<0,05				
		U=zero	U=zero				

TABELA XVII - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, do peso úmido absoluto (g) e relativo(g/100 g de peso do animal) do ceco, nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE				GRUPO EXPERIMENTAL			
Animal Nº	Peso animal (g)	Peso do ceco		Animal Nº	Peso animal (g)	Peso do ceco	
		Absoluto (g)	Relativo (g/100g)			Absoluto (g)	Relativo (g/100g)
7 C	250	0,34	0,14	7 E	238	0,66	0,28
8 C	220	0,38	0,17	8 E	213	0,50	0,23
9 C	260	0,37	0,14	9 E	229	0,83	0,36
10 C	237	0,41	0,17	10 E	233	0,83	0,35
11 C	273	0,42	0,16	11 E	213	0,62	0,29
12 C	226	0,36	0,16	12 E	222	0,66	0,29
13 C	231	0,39	0,17	13 E	210	0,58	0,27
14 C	224	0,40	0,18	14 E	182	0,54	0,30
15 C	270	0,44	0,16	15 E	212	0,61	0,28
16 C	278	0,46	0,16	16 E	239	0,58	0,24
17 C	223	0,35	0,16	17 E	247	0,74	0,30
18 C	205	0,28	0,13	18 E	234	0,63	0,26
Médias	241,4	0,38	0,16		222,7	0,65	0,29
DP	23,0	0,05	0,01		17,0	0,10	0,03
EP	6,6	0,01	0,00		4,9	0,02	0,01
Med	234,0	0,38	0,16		225,5	0,62	0,29
		U=zero	U=zero				
		p<0,05	p<0,05				

TABELA XVIII - Valores individuais, Médias, Desvios Padrão (DP), Erros Padrão das Médias (EP) e Medianas (Med) dos pesos (g) dos animais, do peso úmido absoluto(g) e relativo (g/100 g de peso do animal) do cólon, nos grupos Controle e Experimental.

GRUPO CONTROLE				GRUPO EXPERIMENTAL			
Animal Nº	Peso animal (g)	Peso do cólon		Animal Nº	Peso animal (g)	Peso do cólon	
		Absoluto (g)	Relativo (g/100g)			Absoluto (g)	Relativo (g/100g)
7 C	250	0,57	0,23	7 E	238	0,77	0,32
8 C	220	0,66	0,31	8 E	213	0,67	0,31
9 C	260	0,62	0,24	9 E	229	0,89	0,39
10 C	237	0,58	0,25	10 E	233	0,88	0,38
11 C	273	0,65	0,24	11 E	213	0,83	0,39
12 C	226	0,68	0,30	12 E	222	0,65	0,29
13 C	231	0,82	0,35	13 E	210	0,67	0,31
14 C	224	0,69	0,31	14 E	182	0,85	0,47
15 C	270	0,60	0,23	15 E	212	0,99	0,46
16 C	278	0,64	0,23	16 E	239	0,81	0,34
17 C	223	0,82	0,37	17 E	247	0,99	0,40
18 C	205	0,61	0,30	18 E	234	0,87	0,37
Médias	241,4	0,66	0,28		222,7	0,82	0,50
DP	23,0	0,08	0,05		17,0	0,11	0,05
EP	6,6	0,02	0,01		4,9	0,03	0,01
Med	234,0	0,64	0,27		225,5	0,84	0,38
		U=17	U=14				
		p<0,05	p<0,05				



7. SUMMARY

Ninety-six weanling male Wistar rats were studied to evaluate the effects of a diet containing lactose upon stomach and small and large intestines.

The animals were divided into two groups which were fed either appropriate rat chow or the same chow in which cornstarch was changed by lactose to a final proportion of 20% (w/w).

The animals were weighed at the beginning of the study and weekly.

In 48 animals from each group, the gastric emptying of fluid was studied by measuring the gastric retention of four test meals containing lactose (5% and 10% w/v) and glucose plus galactose (5% and 10% w/v). Subsequently, the stomach, and the small and large intestines of 12 animals from each group were isolated and their wet weights determined. The length of the small intestine and the volume of the large intestine were also measured. Homogenates of the small intestine were assayed for lactase activity. Histological sections of the duodenum, the proximal and middle small intestine and the distal ileum were scanned, and the following morphometric parameters quantified: thickness of the serosal plus muscular layer, height of the villus, depth of the crypt and size of the epithelial cells.

The body weights of both groups of animals were similar until the 14th day. From the 21st day onwards the body weight of those animals that fed chow without lactose was significantly greater ($p < 0.05$).

The relative fresh weight of the stomach was significantly greater in the chow plus lactose group. The values for gastric retention obtained 15 minutes after an orogastric infusion of the solutions, were similar in both groups for the solutions containing 5% and 10% lactose and for the 10% glucose plus galactose solution. However, for the 5% glucose plus galactose solution, the value of gastric retention was lower in the chow plus lactose group ($p < 0.05$).

There was a significant increase ($p < 0.05$) in the relative length (cm/100g of body weight) and fresh weight (g/100g of body weight) of the small intestine in the chow plus lactose group. Morphometric analysis showed that the height of the villus in terminal ileum was significantly greater ($p < 0.05$) in this group.

The lactase specific activity of the small intestine was greater in the chow plus lactose group but this difference was not statistically significant.

There were significant differences ($p < 0.05$) in the absolute and relative volumes of the large intestine and cecum. The absolute and relative fresh weights of the large intestine, cecum and colon were greater ($p < 0.05$) in the animals fed lactose.

We conclude that the ingestion of lactose by weanling rats, for four weeks, impaired their weight gain and resulted in adaptations in the gastrointestinal tract which were most significant in the more distal segments.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas de acordo com:

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, S. Paulo, 1990. 45 p.

- ALLIET, P.; KRETCHMER, N.; LEBENTHAL, E. - Lactase deficiency, lactose malabsorption, and lactose intolerance. In: LEBENTHAL, E. ed. - **Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy**. New York, Raven Press, 1989. p. 459 - 472.
- ANDERSON, T.A.; MEEUWISSE, G.W.; FOMON, S.J. - Carbohidrato. In: FOMON, S.J. - **Nutrition Infantil**. 2^a ed. México, Nueva Editorial Interamericana, 1976. p. 176 - 195.
- AOAC - ASSOCIATION OF OFFICIAL AGRICULTURAL CHEMISTS - Official methods of analysis of the Association of Official Agricultural Chemists. Washington, D.C., USA. 1965a, p. 779.
- AOAC - ASSOCIATION OF OFFICIAL AGRICULTURAL CHEMISTS - Official methods of analysis of the Association of Official Agricultural Chemists. Washington, D.C., USA. 1965b, p. 785.
- ASP, N.-G. & DAHLQVIST, A. - Intestinal β -galactosidases in adult low lactase activity and in congenital lactase deficiency. **Enzyme**, **18**:84 - 102, 1974.
- ATILLASOY, E. & HOLT, P.R. - Gastrointestinal proliferation and aging. **J. Gerontol.**, **48**:B43 - B49, 1993.
- AURICCHIO, S.; RUBINO, A.; MURSET, G. - Intestinal glycosidase activities in the human embryo, foetus and newborn. **Pediatrics**, **35**:944 - 949, 1965.
- BELANGERO, V.M.S. & COLLARES, E.F. - Esvaziamento gástrico e acidose metabólica. I. Estudo de um modelo experimental em ratos, empregando uma solução de cloreto de amônio por via orogástrica. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **28**:145 - 190, 1991.
- BICUDO, M.H. - Effect of lactose induced diarrhea on intestinal glutaminase and muscle glutamine synthetase activities in rats. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **30**:21 - 26, 1993.

- BOLIN, T.D.; PIROLA, R.C.; DAVIS, A.E. - Adaptation of intestinal lactase in the rat. **Gastroenterology**, 57:406 - 409, 1969.
- BOLIN, T.D. & DAVIS, A.E. - Primary lactase deficiency: genetic or acquired? **Am.J. Dig. Dis.**, 15:679 -692, 1970.
- BOLIN, T.D.; McKERN, A.; DAVIS, A.E. - The effect of diet on lactase activity in the rat. **Gastroenterology**, 60:432 - 437, 1971.
- BOND, J.H. & LEVITT, M.D. - Fate of soluble carbohydrate in the colon of rats and man. **J. Clin. Invest.**, 57:1158 - 1164, 1976.
- BOND, J.H.; CURRIER, B.E.; BUCHWALD, H.; LEVITT, M.D. - Caloric conservation on malabsorbed carbohydrate. **Gastroenterology**, 78:444 - 447, 1980.
- BÜLLER, H.A. & GRAND, R.J. - Lactose intolerance. **Annu. Rev. Med.**, 41:141 - 148, 1990.
- BURKS, T.F. - Actions of drugs on gastrointestinal motility. In: JOHNSON, L.R., ed. - **Physiology of the gastrointestinal tract**. New York, Raven Press, 1987. p. 723 - 743.
- BURTON, B.T. - Los carbohidratos. In: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD, Publicación Científica N^o 146. - **Nutrición humana**. 2^a ed. Washington, 1968. p. 61 - 68.
- CAIN, G.D.; MOORE, P.O.; PATTERSON, M.; McELVEEN, M.A. - The stimulation of lactase by feeding lactose. **Scand. J. Gastroenterol.**, 4:545 - 550, 1969.
- CASPARY, W.F. - Diarrhoea associated with carbohydrate malabsorption. **Clin. Gastroenterol.**, 15:631 - 655, 1986.
- CHRISTOPHER, N.L. & BAYLESS, T.M. - Role of the small bowel and colon in lactose-induced diarrhea. **Gastroenterology**, 60:845 - 852, 1971.

- COLLARES, E.F.; ROSSI, M.A.; MACEDO, A.S. - Dilatação experimental de ceco e cólon em ratos. I. Indução pela administração continuada de lactose após o desmame. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **22**:136 - 140, 1985a.
- COLLARES, E.F.; ROSSI, M.A.; MACEDO, A.S. - Dilatação experimental de ceco e cólon em ratos. II. Reversão após indução pela administração continuada de lactose. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **22**:192 - 195, 1985b.
- COLLARES, E.F.; ROSSI, M.A.; FERRIOLI-FILHO, F.; FERNANDES, M.I.M. - Dilatação experimental de ceco e cólon em ratos. III. Modelo induzido pela adição prolongada da lactose na ração de animais em fase crônica da infecção pela cepa Y de *T.Cruzi*. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **23**:88 - 94, 1986a.
- COLLARES, E.F.; ROSSI, M.A.; SANTOS, R.R.; MACEDO, A. S. - Dilatação experimental de ceco e cólon em ratos. IV. Avaliação de um modelo produzido pelo emprego de lactose na ração de animais em fase crônica da infecção pela cepa Colômbia de *T.Cruzi*. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **23**:217 - 222, 1986b.
- COLLARES, E.F. - Adaptação de ratos, após desmame, à ração com concentração elevada de lactose. I. Avaliação da ingestão de água e ração. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **25**:44 - 47, 1988.
- COLLARES, E.F.; BELANGERO, V.M.S.; SILVA, P.E.M.R. - Gastric emptying of maltose, sucrose, lactose and lactulose in rats with ontogenic lactase deficiency. **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, **24** :539 - 542, 1991.
- COLLARES, E.F. - Gastric emptying of disaccharidases and their monosaccharides in rats with lactase deficiency. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **29**:142 - 146, 1992.
- COLLARES, E.F.; GALVÃO, L.C.; FERNANDES, M.I.M. - Má-digestão e má-absorção de carboidratos na infância. **Medicina, Ribeirão Preto**, **27**:186 - 208, 1994.
- COOK, G.C. - Lactase activity in newborn and infant Baganda. **Br. Med. J.**, **1**:527 - 530, 1967.

- CUMMINGS, J.H. - Fermentation in the human large intestine: evidence and implications for health. **Lancet**, 1:1206 - 1209, 1983.
- CUMMINGS, J.H.; ENGLYST, H.N.; WIGGINS, H.S. - The role of carbohydrates in lower gut function. **Nutrition Reviews**, 44:50 - 54, 1986.
- CUMMINGS, J.H. & ENGLYST, H.N. - Fermentation in the human large intestine and the available substrates. **Am. J. Clin. Nutr.**, 45:1243 - 1255, 1987.
- CUNNINGHAM, K.M.; HOROWITZ, M.; READ, N.W. - The effect of short-term dietary supplementation with glucose on gastric emptying in humans. **Br. J. Nutr.**, 65:15-19, 1991.
- DAHLQVIST, A. - Method for assay of intestinal disaccharidases. **Anal. Biochem.**, 7:18 - 25, 1964.
- DAHLQVIST, A. & LINDBERG, T. - Development of intestinal disaccharidases and alkaline phosphatase activities in the human foetus. **Clin. Sci.**, 30:517 - 528, 1966.
- DANIEL, W.W. - Estimation. In: **Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences**. 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, 1978. p. 121 - 157.
- De ANGELIS, R.C.; GIULI, G.G.; ROGANO, R.N.; TERRA, I.C.M. - Lactose load diet effect in rats. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, 20:166 - 169, 1983.
- DOELL, R.G. & KRETCHMER, N. - Studies of small intestine during development. I. Distribution and activity of β -D-galactosidase. **Biochim. Biophys. Acta**, 62:353 - 362, 1962.
- DOWLING, R.H. & BOOTH, C.C. - Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat. **Clin. Sci.**, 32:139 - 149, 1967.
- DOWLING, R.H. - Cellular and molecular basis of intestinal and pancreatic adaptation. **Scand. J. Gastroenterol.**, 27 (suppl 193):64 - 67, 1992.

- ELIAS, E.; GIBSON, G.J.; GREENWOOD, L.F.; HUNT, J.N.; TRIPP, J.H. - The slowing of gastric emptying by monosaccharides and disaccharides in test meals. **J. Physiol. (Lond.)**, 194:317 - 320, 1968.
- EMERSON, J.D. & STRENIO, J. - Box plots and batch comparison. In: HOAGLIN, D.C.; MOSTELLER, F. & TUKEY, J.M. eds. - **Understanding robust and exploratory data analysis**. New York, John Wiley, 1983. p. 58 - 96.
- ESCHER, J.C.; KONING, N.D.; van ENGEN, C.G.J.; ARORA, S.; BÜLLER, H.A.; MONTGOMERY, R.K.; GRAND, R.J. - Molecular basis of lactase levels in adult humans. **J. Clin. Invest.**, 89:480 - 483, 1992.
- EVANS, M.A. & SHRONTZ, E.P. - Intestinal fuels: glutamine, short-chain fatty acids, and dietary fiber. **J. Am. Diet. Assoc.**, 92:1239-1246, 1992.
- FAGUNDES NETO, U. - Intolerância aos carboidratos. In: FAGUNDES NETO, U.; WEHBA, J.; PENNA, F.J. - **Gastroenterologia Pediátrica**. 2ª Ed. Rio de Janeiro. MEDSI, 1991. p. 217 - 225.
- FISCHER, J.E. - Effects of feeding a diet containing lactose upon β -D-galactosidase activity and organ development in the rat digestive tract. **Am J. Physiol.**, 188:49 - 53, 1957.
- FLATZ, G. - Genetics of lactose digestion in humans. In: HARRIS, H. & HIRSCHORN, K., eds. - **Advances in human genetics**. New York, Plenum, 1987. p. 1 - 77.
- FORSTER, E.R.; GREEN, T.; DOCKRAY, G.J. - Efferent pathways in the reflex control of gastric emptying in rats. **Am. J. Physiol.**, 260:G499 - G504, 1991.
- GALVÃO, L.C.; FERNANDES, M.I.M.; SAWAMURA, R. - Conteúdo de lactose e atividade de β -galactosidase em iogurtes, queijos e coalhadas produzidos no Brasil. **Arq. Gastroenterol.**, 32:8 - 13, 1995.
- GILAT, T.; RUSSO, S.; GELMAN-MALACHI, E.; ALDOR, T.A.M. - Lactase in man a nonadaptable enzyme. **Gastroenterology**, 62:1125 - 1127, 1972.

- GIRARTED, P.; RICHTERICH, R.; ANTENER, I. - Adaptation de la lactase intestinale a l'administration de lactose chez le rat adulte. **Helv. Physiol. Pharmacol. Acta**, 22:7 - 14, 1964.
- GUDMAND-HOYER, E. - The clinical significance of disaccharide maldigestion. **Am. J. Clin. Nutr.**, 32:735 S - 741 S, 1994.
- GUIX-GARCIA, J.; RODRIGO-GÓMEZ, J.M.; EASSEL, A.; APARISI-QUEREDA, L.; SERRA-DESFILIS, M.A.; DEL OLMO-PULCHAT, J.A. - El "test" de tolerancia a la lactosa en relación con el vaciamiento gástrico de soluciones hipertónicas de lactosa. **Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.**, 49:363 - 372, 1977.
- GUPTA, M. & BRANS, Y.W. - Gastric retention in neonates. **Pediatrics**, 62:26 - 29, 1978.
- HAMILTON, J.R. - Prolonged infusion of the small intestine of the rat: effect of dilute solutions of lactic acid on fat absorption and mucosal morphology. **Pediatr. Res.**, 1:341-346, 1967.
- HANSON, W.R.; OSBORNE, J.W.; SHARP, J.G. - Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. **Gastroenterology**, 72:692-700, 1977.
- HARVEY, C.B.; WANG, Y.; HUGHES, L.A.; SWALLOW, D.M.; THURRELL, W.P.; SAMS, V.R.; BARTON, R.; LANZON-MILLER, S.; SARNER, M. - Studies on the expression of intestinal lactase in different individuals. **Gut**, 36:28 - 33, 1995.
- HEILSKOV, N.S.C. - Studies on animal lactase. II. Distribution in some of the glands of the digestive tract. **Acta Physiol. Scand.**, 24:84 - 89, 1951.
- HINDLE, N. & CODE, C. - Some differences between duodenal and ileal sorption. **Am. J. Physiol.**, 203:215 - 220, 1972.

- HOLTUG, K.; CLAUSEN, R.; HOVE, H.; CHRISTIANSEN, J.; MORTENSEN, P.B. - The colon in carbohydrate malabsorption: short-chain fatty acids, pH and osmotic diarrhoea. **Scand. J. Gastroenterol.**, 27:545 - 552, 1992.
- HUNT, J.N. - The site of receptors slowing gastric emptying in response to starch in test meals. **J. Physiol.**, 154:270 - 276, 1960.
- HUNT, J.N. & KNOX, M.T. - Regulation of gastric emptying. In: CODE, C.F., ed. - **Handbook of physiology**. Washington, American Physiological Society, 1968. p. 1917 - 1935. sect 6. v. IV.
- HUNT, J.N. - Mechanisms and disorders of gastric emptying. **Annu. Rev. Med.**, 34:219 - 229, 1983.
- HUNT, J.N. - Regulation of gastric emptying by neurohumoral factors and by gastric and duodenal receptors. In: **Esophageal and gastric emptying**. Florida, CRC Press, Inc Boca Raton, 1985. p. 66 - 71.
- HUNT, J.N.; SMITH, J.L.; JIANG, C.L. - Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. **Gastroenterology**, 89:1326 - 1330, 1985.
- JANKOWSKI, J.A.; GOODLAD, R.A.; WRIGHT, N.A. - Maintenance of normal intestinal mucosa: function, structure, and adaptation. **Gut**, (suppl.) 1:S 1 - S 4, 1994.
- JARRET, E.C. & HOLMAN, G.H. - Lactose absorption in the premature infant. **Arch. Dis. Child.**, 41:525 - 529, 1966.
- JOHNSON, A.; HURWITZ, R.; KRETCHMER, N. - Adaptation of rat pancreatic amylase and chymotrypsinogen to changes in diet. **J. Nutr.**, 107:87-96, 1977.
- JOHNSON, A.O.K.; SEMENYA, J.G.; BUCHOVSKI, M.S.; ENWONWU, C.O.; SCRIMSHAW, N.S. - Adaptation of lactose maldigesters to continued milk intakes. **Am. J. Clin. Nutr.**, 58 :879 - 881, 1993.

- JONES, D.P.; SOSA, F.R.; SKROMAK, E. - Effects of glucose, sucrose, and lactose on intestinal disaccharidases in the rat. **J. Lab. Clin. Med.**, **79**:19 - 30, 1972.
- JONES, D.V.; LATHAM, M.C.; KOSIKOWSKI, F.V. & WOODWARD, G. - Symptom response to lactose - reduced milk in lactose-intolerant adults. **Am. J. Clin. Nutr.**, **29**:633 - 638, 1976.
- KAMEDA, H.T.; ABEI, T.; NASRALLAH, S.M.; IBER, F.L. - Functional and histological injury to intestinal mucosa produced by hypertonicity. **Am. J. Physiol.**, **214**:1090-1095, 1968.
- KIM, KYU-IL, BENEVENGA, N.J. GRUMMER, R.H. - Estimation of the fraction of the lactose diet available for fermentation in the cecum and colon of the rat. **J. Nutr.**, **108**:79 - 89, 1978.
- KNUDSEN, K.B.; BRADLEY, E.M.; LECOQ, F.R.; COLONEL, L.; BELLAMY, H.M. WELSH, J.D. - Effect of fasting and refeeding on the histology and disaccharidase activity of the human intestine. **Gastroenterology**, **55**:46 - 51, 1968.
- KOLDOVSKY, O. - Developmental, dietary and hormonal control of intestinal disaccharidases in mammals (including man). In: RANDLE, P.J.; WHEALAN, W.J.; STEINER, D.F. eds. - **Carbohydrate metabolism and its disorders**. London, Academic Press, 1981. p. 481 - 522.
- KRETCHMER, N. - Memorial lecture:lactose and lactase - A historical perspective. **Gastroenterology**, **61**:805 - 813, 1971.
- LEACH, C. - Tests for several independent samples - categorical explanatory variable. In: **Introduction to statistics. A nonparametric approach for the social sciences**. New York, John Wiley & Sons. 1979. p. 148 - 166.
- LEBENTHAL, E.; SUNSHINE, P.; KRETCHMER, N. - Effect of prolonged nursing on the activity of intestinal lactase in rats. **Gastroenterology**, **64**:1136 - 1141, 1973.

- LEBENTHAL, E. & ROSSI, T.M. - Lactose malabsorption and intolerance. In: LEBENTHAL, E., ed. - **Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy**. New York, Raven Press, 1981. p. 673 - 688.
- LEE, P.C. - Transient carbohydrate malabsorption and intolerance in diarrheal disease in infancy. In: LEBENTHAL, E., ed. - **Chronic diarrhea in children**. New York, Raven Press, 1984. p. 149 - 162.
- LEICHTER, J. & TOLENSKY, A.F. - Effect of dietary lactose on the absorption of protein, fat and calcium in the postweaning rat. **Am. J. Clin. Nutr.**, **28**:238 - 241, 1975.
- LEICHTER, J.; GODA, T.; BHANDARI, S.D.; BUSTAMANTE, S.; KOLDOVSKY, O. - Relation between dietary-induced increase of intestinal lactase activity and lactose digestion and absorption in adult rats. **Am. J. Physiol.**, **247** (6Pt1):G729 - G735, 1984.
- LEREBOURS, E.; NDAM, C. N'D.; LAVOINE, A.; HELLOT, M.F.; ANTOINE, J.M.; COLIN, R. - Yogurt and - then - pasteurized milk: effects of short-term and long-term ingestion on lactose absorption and mucosal lactase activity in lactase-deficient subjects. **Am. J. Clin. Nutr.**, **49**:823 - 827, 1989.
- LIFSHITZ, F.; COELLO - RAMIREZ, R.; GUTIERREZ - TOPETE, G.; CORNADO-CORNET, M.G. - Carbohydrate intolerance in infants with diarrhea. **J. Pediatr.**, **79**:760 - 767, 1971.
- LIFSHITZ, F. - Effects of diarrhea on infantil nutrition. In: LEBENTHAL, E., ed. - **Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy**. New York, Raven Press, 1981. p. 1003 - 1011.
- LISKER, R. & AGUILAR, L. - Double blind study of milk lactose intolerance. **Gastroenterology**, **74**:1283 - 1285, 1978.

- MACEDO, A.S. - Efeito da administração prolongada de lactose na indução e reversão de megaceco e megacolon em ratos: aspectos macroscópicos, morfométricos e morfocinéticos. Ribeirão Preto, 1991. [Tese de doutoramento. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP]
- MAESTRACCI, D.; PREISER, H.; HEDGES, T. - Enzymes of the human intestinal brush border membrane: Identification after gel electrophoretic separation. *Biochim. Biophys. Acta*, **382**:147 - 152, 1975.
- MALLINSON, C.N. - Effect of pancreatic insufficiency and intestinal lactase deficiency on the gastric emptying of starch and lactose. *Gut*, **9**:737, 1968.
- McCALL, M.G.; NEWMAN, G.E.; VALBERG, L.S. - Enlargement of the caecum in the rat in iron deficiency. *Brit. J. Nutr.*, **16**:333 - 338, 1962.
- McNEILL, N.I.; CUMMINGS, J.H.; JAMES, W.P.T. - Short chain fatty acid absorption by the human large intestine. *Gut*, **19**:819 - 822, 1978.
- MEADOW, M.S.; THEK, K.D.; NEWMAN, L.J.; BEREZIN, S.; GLASSMAN, N.S.; SCHWARZ, S.M. - β -Galactosidase tablets in the treatment of lactose intolerance in pediatrics. *Am. J. Dis. Child.*, **144**:1261 - 1264, 1990.
- MEHRA, R.; KHAMBADKONE, S.M.; JAIN, M.K.; GANAPATHY, S. - Jejunal disaccharidases in protein energy malnutrition and recovery. *Indian Pediatr.*, **31**:1351 - 1355, 1994.
- MERCER, J.; EAGLES, M.E.; TALBOT, I.C. - Brush border enzymes in coeliac disease: histochemical evaluation. *J. Clin. Pathol.*, **43**:307-312, 1990.
- MEYER, J.H. - Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: JOHNSON, L.R., ed. - *Physiology of gastrointestinal tract*. New York, Raven Press, 1987. p. 613 - 629.

- MINAMI, H. & McCALLUM, R.W. - The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. **Gastroenterology**, **86**:1592 - 1610, 1984.
- MOBASSALEH, M.; MONTGOMERY, R.K.; BILLER, J.A.; GRAND, R.J. - Development of carbohydrate absorption in the fetus and neonate. **Pediatrics**, **75** (1Pt 2):160 - 166, 1985.
- MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, E.A. - Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. In: THE AMERICAN SOCIETY OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS. - **Pharmacologic reviews**, New York, 1991, p. 109 - 142.
- MONTGOMERY, R.K.; JONAS, M.M.; GRAND, R.J. - Intestinal disaccharidases. Structure, function, and deficiency. In: LIFSHITZ, F.. **Carbohydrate intolerance in infancy**. New York, Marcel Dekker, Inc, 1982. p. 75 - 92.
- MONTGOMERY, R.K.; BÜLLER, H.A.; RINGS, E.H.H.M.; GRAND, R.J. - Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase - phlorizin hydrolase. **FASEB J.**, **5**:2824 - 2832, 1991.
- NEWCOMER, A.D. & MCGILL, D.B. - Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactose deficient subjects. **Gastroenterology**, **51**:481 - 488, 1966.
- NORDSTROM, C. & DAHLQVIST, A. - Quantitative distribution of some enzymes along the villi and crypts of human small intestine. **Scand. J. Gastroenterol.**, **8**:407 - 416, 1973.
- NORRIS, H.T. - Responses of the small intestine to application of a hyperosmotic solution. **Am. J. Pathol.**, **73**:747-759, 1973.
- NOVELLI, E.L.B. - High dietary carbohydrates and pancreatic lesion. **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, **26**:31 - 36, 1993.

- NYGAARD, K. - Resection of the small intestine in rats. III. Morphological changes in the intestinal tract. **Acta Chir. Scand.**, 133:233 - 248, 1967.
- OLIVEIRA, R.B.; MATSUDA, N.M.; ANTONIOLLI, A.R.; BALLEJO, G. - Evidence for the involvement of nitric oxid in the electrically induced relaxations of human lower esophageal sphincter and distal pylorus. **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, 25:853 - 855, 1992.
- PALACIOS, M.; MADARIAGA, H.; HEITLINGER, L.; LEE, P.C.; LEBENTHAL, E. - Proximal small intestine mucosal injury. Maintenance of glucose and glucose polymer absorption, attenuation of disaccharide absorption. **Dig. Dis. Sci.**, 34:385 - 389, 1989.
- PALMITER, R.D. - What regulates lactose content in milk. **Nature (London)**, 221:912 - 914, 1969.
- PENNY, M.E.; PAREDES, P.; BROWN, K.H. - Clinical and nutritional consequences of lactose feeding during persistent postenteritis diarrhea. **Pediatrics**, 84:835-844, 1989.
- PEREIRA FILHO, O.D.; BARBIERI, D. - Considerações heteropatogênicas sobre a constipação crônica na infância. Comportamento das provas de absorção de dissacarídeos. **Pediat. (S.Paulo)**, 6:13 - 17, 1984.
- PETTOELLO - MANTOVANI, M.; GUANDALINI, S.; ECUBA, P.; CORVINO, C.; di-MARTINO, L. - Lactose malabsorption in children with symptomatic *Giardia lamblia* infection: feasibility of yogurt supplementation. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, 9:295 - 300, 1989.
- PIKE, R.L. & BROWN, M.L. - Carbohydrates, lipids, proteins, nucleotides, and nucleic acids. In: PIKE, R.L. & BROWN, M.L.. **Nutrition - An integrated approach**. Macmilan Publishing Company, New York, 1984. p.15 - 83.
- PIRK, F. & SKALA, I. - Functional response of the digestive tract to the ingestion of milk in subjects suffering from lactose intolerance. **Digestion**, 5:89 - 94 , 1972.

- RAYBOULD, H.E.; ZITTEL, H.H.; LLOYD, K.C.K.; MEYER, J.H. - Gastroduodenal sensory mechanisms and CCK in inhibition of gastric emptying in response to a meal. **Dig. Dis. Sci.**, 39:41S - 43S, 1994.
- READ, N.W.; MILES, C.A.; FISHER, D.; HOLGATE, A.M.; KIME, N.D.; MITCHELL, M.A.; REEVE, A.M.; ROCHE, T.B.; WALKER, M. - Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. **Gastroenterology**, 79:1276 - 1282, 1980.
- RIJKE, R.P.C.; HANSON, W.R.; PLAISIER, H.M.; OSBORNE, J.W. - The effect of ischemic vilus cell damage on crypt cell proliferation in the small intestine: evidence for a feedback control mechanism. **Gastroenterology**, 71:786 - 792, 1976.
- ROBINSON, D.S. - Food carbohydrates. In: ROBINSON, D.S. **Food biochemistry & nutritional value**. New York, Longman Scientific & Technical, 1987. p. 1 - 110.
- ROMAN, C. & GONELLA, J. - Extrinsic control of the stomach. In: JOHNSON, L.R., ed. - **Physiology of the gastrointestinal tract**. New York, Raven Press, 1987. p. 522 - 532.
- ROSENSWEIG, N.S. - Adult lactase deficiency: genetic control or adaptive response? **Gastroenterology**, 60:464 -467, 1971.
- ROSENSWEIG, N.S. - Diet and intestinal enzyme adaptation: implications for gastrointestinal disorders. **Am. J.Clin. Nutr.**, 28:648-651, 1975.
- ROYAL, D.; WOLEVER, T.M.S.; JEEJEEBHOY, K.N. - Clinical significance of colonic fermentation. **Am. J. Gastroenterol.**, 85:1307 - 1312, 1990.
- RUPPIN, H.; BAR-MEIR, S.; SOERGEL, K.H.; WOOD, C.M.; SCHIMMITT Jr, M.G. - Absorption of short-chain fatty acids by the colon. **Gastroenterology**, 78:1500 - 1507, 1980.
- RUPPIN, H. & SOERGEL, K.H. - Absorption of volatile fatty acids by the colon. **Clin. Res. Rev.** (suppl 1):119 - 123, 1981.

- SAKATA, T. - Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre gut microbes and luminal trophic factors. **Br. J. Nutr.**, **58**:95 - 103, 1987.
- SANTOS, J.E. - **Estudo da absorção de aminoácidos na carência protéica experimental do rato, pelo método de perfusão "in vivo"**. Ribeirão Preto, 1978. [Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP]
- SAUNDERS, D.R.; & SILLERY, J. - Effect of lactate and H⁺ on structure and function of rat intestine. Implications for the pathogenesis of fermentative diarrhea. **Dig. Dis. Sci.**, **27**:33 - 41, 1982.
- SCRIMSHAW, N.S. & MURRAY, E.B. - Prevalence of lactose maldigestion. **Am. J. Clin. Nutr.**, **48**:1086- 1098, 1988a.
- SCRIMSHAW, N.S. & MURRAY, E.B. - Adaptation of lactose-maldigesting individuals to milk and milk products. **Am. J. Clin. Nutr.**, **48**:1118- 1119, 1988b.
- SIEGEL, S. - A prova "U" de Mann-Whitney. In: Siegel,S. (Ed.) - **Estatística não paramétrica**. São Paulo, Mc Graw-Hill do Brasil, 1975a. p. 131 - 144.
- SIEGEL, S. - A prova de Kruskal Wallis. In: SIEGEL, S.,ed. - **Estatística não paramétrica**. São Paulo, Mc Graw-Hill do Brasil, 1975b. p. 209 - 219.
- SIMOONS, F.J. - The geografic hypothesis and lactose malabsorption. **Am. J. Dig. Dis.**, **23**:963 - 980, 1978.
- SNYDER, J.D. - Dietary protein sensitivity: is it an important risk factor for persistent diarrhea? **Acta Pediatr.**, **381** (suppl.):78 - 81, 1992.
- SOARES, F.C.; COLLARES, E.F.; BRASIL, M.R.L. - Invertase no jejuno do rato: tipos de resposta ao estímulo com sacarose. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **13**:89-92, 1976.

- SPECTOR, M.H.; TRAYLOR, J.; YOUNG, E.A.; WESER, E. - Stimulation of mucosal growth by gastric and ileal infusion of single amino acids in parenterally nourished rats. **Digestion**, 21:33 - 40, 1981.
- SQUIRES, B.T. - Human salivary amylase secretion in relation to diet. **J. Physiol.**, 119:153-156, 1953.
- TADESSE, K. - The effect of continued feeding of physiological amounts of lactose on the level of intestinal lactase and other disaccharidase enzyme activities in the rat. **Exp. Physiol.**, 75:231 - 238, 1990.
- TEICHBERG, S.; LIFSHITZ, F.; PERGOLOZZI, R.; WAPIUR, R.A. - Response of rat intestine to a hyperosmotic feeding. **Pediatr. Res.**, 12:720 - 725, 1978.
- TOMARELLI, R.M.; HARTZ, R.; BERNHART, F.W. - The effect of lactose feeding on the body fat of the rat. **J. Nutr.**, 72:221 - 227, 1960.
- TRONCON, L.E.A.; OLIVEIRA, R.B.; COLLARES, E.F.; PADOVAN, W. - Gastric emptying of lactose and glucose-galactose in patients with low intestinal lactase activity. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, 20:8 - 12, 1983.
- TRONCON, L.E.A.; IAZIGI, N. - Effect of best meal temperature on the gastric emptying of liquids. **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, 21:57 - 60, 1988.
- VILLAKO, K. & MAAROOS, H. - Clinical picture of hypolactasia and lactose intolerance. **Scand. J. Gastroenterol.**, 202 (suppl.):36 - 54, 1994.
- WELCH, I.M.; CUNNINGHAM, K. M.; READ, N.W. - Regulation of gastric emptying by ileal nutrients in humans. **Gastroenterology**, 94:401 - 404, 1988.
- WELSH, J.D. - Gastrointestinal symptoms and intestinal lactase deficiencies a word of caution. (Commentary). **Am. J. Dig. Dis.**, 12:424 - 425, 1967.

- WELSH, J.D. & HALL, W.H. - Gastric emptying of lactose and milk in subjects with lactose malabsorption. **Am. J. Dig. Dis.**, **22**: 1060 - 1063, 1977.
- WESER, E. & HERNANDEZ, M.H. - Studies of small bowel adaptation after intestinal resection in the rat. **Gastroenterology**, **60**: 69 -75, 1971.
- WESER, E.; VANDEVENTER, A.; TAWIL, T. - Non-hormonal regulation of intestinal adaptation. **Scand. J. Gastroenterol.**, **17** (suppl. 74):105 - 113, 1982.
- WESER, E.; BABITTT, J.; HOBAN, M.; VANDEVENTER, A. - Intestinal adaptation. Different growth responses to disaccharides in rat small bowel. **Gastroenterology**, **91**:1521 - 1527, 1986.
- WILLIAMSON, R.C.N. - Intestinal adaptation: factors that influence morphology. **Scand. J. Gastroenterol.**, **17** (suppl. 74):21 - 29, 1982.
- WISÉN, O.; HELLSTRÖM, P.M.; JOHANSSON, C. - Meal energy density as a determinant of postprandial gastrointestinal adaptation in man. **Scand. J. Gastroenterol.**, **28**:737 - 743, 1993.
- YEH, K-I. & HOLT, P.R. - Rat milk maintains intestinal lactase activity in rat pups whereas artificial formula do not. **Pediatr. Res.**, **19**:963 - 967, 1985.
- YOLKEN, R.H.; HART, W.; OUNG, I.; SHIFF, C.; GREENSON, J.; PERMAN, J.A. - Gastrointestinal dysfunction and disaccharide intolerance in children infected with human immunodeficiency virus. **J. Pediatr.**, **118**:359 - 363, 1991.
- ZOOPI, G.; ANDREOTTI, G.; PAJNO-FERRARA, F.; GABURRO, D. - Exocrine pancreas function in premature and full term neonates. **Pediatr. Res.**, **6**:880 - 886, 1972.
- ZUCOLOTO, S.; SCARAMELLO, A.C.; LAJOLO, F.M.; MUCCILO, G. - Efeito da fitohemaglutinina na proliferação celular do epitélio do intestino delgado de ratos. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, **28**:33 - 38, 1991.