

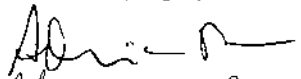
ANTONIO CARDOSO SPARVOLI

MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO. PREVALÊNCIA  
NA POPULAÇÃO SULINA. ASPECTOS GENÉTICOS E  
EVOLUTIVOS DO POLIMORFISMO DA ATIVIDADE DA  
LACTASE.

CAMPINAS

1990

Este exemplar corresponde à versão  
final da Tese de Doutorado apresentada  
à Faculdade de Ciências Médicas da  
UNICAMP pelo médico Antonio Cardoso Sparvoli,  
Campinas, 04 de dezembro de 1990.

  
Prof. Dra. Adriana Sevã Pereira  
Orientadora -

ANTONIO CARDOSO SPARVOLI

MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO. PREVALÊNCIA  
NA POPULAÇÃO SULINA. ASPECTOS GENÉTICOS E  
EVOLUTIVOS DO POLIMORFISMO DA ATIVIDADE DA  
LACTASE.

9120484-FCM

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PARA OBTENÇÃO DO  
TÍTULO DE DOUTOR EM MEDICINA

ORIENTADORA: DRA. ADRIANA SEVÃ-PEREIRA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

CAMPINAS

1990



1150012955



FCM  
T/UNICAMP Sp27m

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

À ROSANA e à ROSSANA,  
companheiras de todas  
as horas e meus maiores  
estímulos

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Adriana Sevá-Pereira pela orientação desta tese, apoio constante e exemplo de seriedade e honestidade científicas.

Ao Prof. Dr. Bernardo Beiguelman pelo exemplo como pensador e cientista.

Ao Prof. Dr. Jorge Escobar Pereira Lima por minha formação como Gastroenterologista e por me iniciar no fascinante caminho da pesquisa científica.

Ao Prof. Dr. Luís Alberto Magna pelo exemplo de dinamismo e estímulo constante.

Ao Prof. Dr. Paulo Marcos Duval da Silva, amigo sempre presente e grande incentivador da realização deste trabalho.

Aos colegas do Departamento de Medicina Interna da  
Fundação Universidade de Rio Grande pelo incentivo.

Aos estudantes de Medicina Paulo Costa Claro e  
Milene Pinto Costa pela valiosa colaboração nas fases  
iniciais deste trabalho.

Aos alunos de Medicina da FURG e aos funcionários  
do mesmo curso que voluntariamente participaram na formação  
desta casuística o meu profundo reconhecimento.

## ÍNDICE

	Pg.
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. HISTÓRICO	1
1.2. DEFINIÇÕES E TERMINOLOGIA	2
1.3. CLASSIFICAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO	4
1.4. A MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO NO BRASIL - PREVALÊNCIA	4
1.5. GENÉTICA DA VARIABILIDADE DA ATIVIDADE DA LACTASE	6
1.6. FENÓTIPOS E GENÓTIPOS DA ATIVIDADE DA LACTASE	7
1.7. EVOLUÇÃO DO POLIMORFISMO DA ATIVIDADE DA LACTASE	10
2. OBJETIVOS	13
3. CASUÍSTICA	14
3.1. INDIVÍDUOS ESTUDADOS	14
3.2. SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS	14
4. MÉTODOS	17
4.1. CONSUMO DE LEITE	17
4.2. HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA AO LEITE	17
4.3. TESTE DE SOBRECARGA COM LACTOSE	17
4.3.1. TÉCNICA DO EXAME	17
4.3.2. AUMENTO MÁXIMO DA GLICEMIA	18
4.3.3. DIAGNÓSTICO DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE	18
4.3.4. DIAGNÓSTICO DA MLA	18
4.4. CRÍTICA ÀS HIPÓTESES DA EVOLUÇÃO DA MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO E PROPOSTA DE OUTRA	19
4.5. MÉTODOS ESTATÍSTICOS	19
5. RESULTADOS	20
5.1. CONSUMO DE LEITE	22
5.2. HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA AO LEITE	22
5.3. INTOLERÂNCIA À LACTOSE	22
5.4. MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO	22
5.4.1. PREVALÊNCIA DA MLA	25
5.6. ASSOCIAÇÃO ENTRE MALABSORÇÃO DE LACTOSE E CONSUMO DE LEITE, HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA AO LEITE E INTOLERÂNCIA À LACTOSE	26
6. DISCUSSÃO	27
6.1. SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS	27
6.2. PREVALÊNCIA DA MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO	28
6.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE MLA E CONSUMO DE LEITE, HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA AO LEITE E INTOLERÂNCIA À LACTOSE	34

6.4. IDENTIFICAÇÃO DOS GENÓTIPOS DA ATIVIDADE DA LACTASE SEGUNDO O dG	40
6.5. ANÁLISE CRÍTICA DAS HIPÓTESES DA EVOLUÇÃO DA MLA	48
6.5.1. ANÁLISE CRÍTICA DA HIPÓTESE HISTÓRICO-CULTURAL	49
6.5.1.1. A HIPÓTESE HISTÓRICO-CULTURAL	49
6.5.1.2. O CLIMA INTELECTUAL E O SUBSTRATO HISTÓRICO-IDEOLÓGICO	49
6.5.1.3. A APTIDÃO DARWINIANA NO CONTEXTO DA EVOLUÇÃO DA LACTASE. UM POUCO DE SEMÂNTICA NECESSÁRIA.	51
6.5.1.4. O PENSAMENTO TIPOLÓGICO VERSUS O PENSAMENTO POPULACIONAL	53
6.5.2. AS IMPLICAÇÕES NUTRICIONAIS DECORRENTES DA HIPÓTESE HISTÓRICO-CULTURAL	58
6.5.2.1. AS BENESSES NUTRICIONAIS DO LEITE	58
6.5.2.1.1. A FALÁCIA DO SADIO E DO ENFERMO NA MLA	59
6.5.2.1.2. O PAPEL DO INTESTINO GROSSO	61
6.5.2.2. OS DÉFICITS NUTRICIONAIS DO LEITE DE VACA	63
6.5.2.2.1. O FERRO	67
6.5.2.2.2. O ZINCO	68
6.5.2.2.3. O COBRE	70
6.5.2.2.4. O ÁCIDO FÓLICO	71
6.5.2.2.5. AS OUTRAS DEFICIÊNCIAS	71
6.5.3. ANÁLISE CRÍTICA DA HIPÓTESE DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO	73
6.5.3.1. O ESTÍMULO À ABSORÇÃO DE CÁLCIO PELA LACTOSE	74
6.5.3.2. PODE A LACTOSE SUBSTITUIR A VITAMINA D NA PREVENÇÃO DO RAQUITISMO E DA OSTEOMALÁCIA?	75
6.5.3.3. A CORRELAÇÃO ENTRE A DESPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA E A LACTOSE	79
6.5.3.4. O EFEITO DA LACTOSE NA ABSORÇÃO DE CÁLCIO NOS INDIVÍDUOS COM PLA E COM MLA.	83
6.5.4. PROBLEMAS AFETANDO AMBAS AS HIPÓTESES	86
6.5.4.1. A INFLUÊNCIA DAS ENFERMIDADES NA GENÉTICA DA HUMANIDADE	86
6.5.4.2. O IMPACTO DAS INFECÇÕES NA EVOLUÇÃO DO POLIMORFISMO DOS FENÓTIPOS FISIOLÓGICOS DA ATIVIDADE DA LACTASE	87
6.5.4.2.1. A REVOLUÇÃO AGRÍCOLA	89
6.5.4.2.2. A CONTRIBUIÇÃO DA PALEOPATOLOGIA	90
6.5.4.2.3. O MOMENTO DA PALEOPARASITOLOGIA	91
6.5.5. "POPULAÇÕES-PROBLEMA". AS QUESTÕES QUE AS HIPÓTESES HISTÓRICO-CULTURAL E DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO NÃO CONSEGUEM RESPONDER	93
6.6. A HIPÓTESE INTEGRADORA	95
6.6.1. INTRODUÇÃO. A VANTAGEM SELETIVA DAS POPULAÇÕES COM MLA	95
6.6.2. OS FATORES EVOLUTIVOS	97
6.6.3. A SELEÇÃO NATURAL ESTABILIZADORA E A MLA	98
6.6.4. A MUTAÇÃO E A ATIVIDADE DA LACTASE	99
6.6.5. A DERIVA GENÉTICA E A PLA. O EFEITO DO "GARGALO DE GARRAFA". A PRÉ-ADAPTAÇÃO	101

## ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1.1. Relação genótipo e fenótipo no modelo bialélico simplificado clássico	7
Quadro 3.1. Protocolo usado para estudo da malabsorção de lactose do adulto	16
Quadro 6.1. Comparação entre os dados observados nos caucasóides sulinos e os valores esperados segundo a lei de Hardy-Weinberg	43
Quadro 6.2. Comparação entre os dados observados nos negróides sulinos e os valores esperados segundo a lei de Hardy-Weinberg	44
Quadro 6.3. Correlação entre fenótipos e genótipos nos sulinos segundo o dG	44
Quadro 6.4. Nova simbologia sugerida para representar os genes da atividade da lactase	45
Quadro 6.5. Alguns exemplos de "populações-problemas", sem consumo de leite, com prevalências significativas de PLA não explicáveis pelas hipóteses histórico-cultural e de absorção de cálcio	94
Quadro 6.6. Estimativas das populações do mundo e de densidades de população por quilômetro quadrado	102

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 5.1. Histograma representando a distribuição dos 48 caucasóides sulinos segundo o dG	23
Figura 5.2. Histograma representando a distribuição dos 22 negróides sulinos segundo o dG	24
Figura 6.1. A hipótese integradora	100
Figura 6.2. Efeito "gargalo de garrafa" formando uma população com alta prevalência de indivíduos com PLA a partir de uma população original com predomínio de MLA	103



6.6.6 A MIGRAÇÃO E OS FENÓTIPOS DA ATIVIDADE DA LACTASE A MIGRAÇÃO FAMÍLIA-ESTRUTURADA. O EFEITO DO FUNDADOR DOS PLA	105
--	-----

7. RESUMO	108
-----------	-----

8. ABSTRACT	110
-------------	-----

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
-------------------------------	-----

## ÍNDICE DAS TABELAS

Tabela 3.1. Resumo dos dados referentes aos 70 indivíduos selecionados para o diagnóstico de MLA	15
Tabela 5.1. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose realizados em 48 caucasóides sulinos	20
Tabela 5.2. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose realizados em 22 negróides sulinos	21
Tabela 5.3. Distribuição dos 48 caucasóides sulinos segundo o aumento máximo da glicemia (dG)	23
Tabela 5.4. Distribuição dos 22 negróides sulinos segundo o aumento máximo da glicemia (dG)	24
Tabela 5.5. Resumo de alguns resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose realizados em 70 sulinos	25
Tabela 5.6. Resultados dos testes de associação realizados com dados colhidos dos 48 caucasóides estudados quanto à história de intolerância ao leite, consumo de leite e teste de sobrecarga com lactose	26
Tabela 5.7. Resultados dos testes de associação realizados com dados colhidos dos 22 negróides estudados quanto à história de intolerância ao leite, consumo de leite e teste de sobrecarga com lactose	26
Tabela 5.8. Resultados dos testes de associação realizados com dados colhidos dos 70 indivíduos (caucasóides+negróides) estudados quanto à história de intolerância ao leite, consumo de leite e teste de sobrecarga com lactose	26
Tabela 5.9. Densidade nutricional de elementos no leite de vaca integral	66
Tabela 5.10. Resposta adulta normal à ingestão variáveis de cálcio	82

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. HISTÓRICO

No início do século XX, a ciência médica reconheceu que os carboidratos nos alimentos podiam produzir diarreia (SCHMIDT & STRASBURGER, 1901; apud SAHI, 1974). Entretanto, o mecanismo que ocasionava a diarreia não foi compreendido e a expressão diarreia fermentativa foi empregada sem evidências que a consubstanciassem. Igualmente, as implicações clínicas decorrentes das pioneiras investigações bioquímicas não foram adequadamente estabelecidas (HAMMOND & LITTMANN, 1985). Como recordou KRETCHMER (1971) já na primeira década deste século estavam definidos importantes aspectos: o intestino delgado fora firmemente estabelecido como o local da digestão e da absorção dos dissacarídeos; a lactase, enzima que digere a lactose, evidenciara ter seu sítio mais ativo no jejuno; demonstrara-se a hidrólise da lactose no intestino delgado dos animais recém-nascidos e sua diminuição ou ausência nos animais adultos.

Apesar destes conhecimentos, passaram-se mais de 50 anos até que a intolerância à lactose associada com diarreia crônica numa criança fosse pela primeira vez descrita por DURAND (1958). Logo, HOLZEL et al. (1959) descreveram a deficiência congênita de lactase. Finalmente, AURICCHIO et al. (1963) e DAHLQVIST et al. (1963) independentemente fizeram os primeiros relatos da malabsorção de lactose do adulto (MLA). Eles descreveram adultos com uma baixa atividade da lactase a qual, devido às evidências obtidas nas ananmeses,

não era congenitamente baixa, mas havia diminuído após o nascimento.

A seguir, tornou-se aparente a existência de uma forma adquirida da condição denominada deficiência secundária de lactase visto que SUNSHINE & KRETCHMER (1964) relataram casos associados ou secundários à diarreia grave ou prolongada.

O passo seguinte foi a demonstração da extraordinária diferença na frequência da MLA entre negros e brancos americanos (CUATRECASAS *et al.*, 1965; BAYLESS & ROSENSWEIG, 1966). Logo, por todo o mundo, constatou-se a marcante disparidade na prevalência da MLA entre os diferentes grupos étnicos (KRETCHMER, 1971).

Os estudos populacionais demonstraram que a MLA deve ser considerada o caráter normal da maioria da humanidade. A persistência da atividade da lactase do adulto (PLA) predomina em poucas populações e deve ser considerada o caráter aberrante ou, pelo menos, o menos frequente nos seres humanos (SIMOONS, 1970).

Atualmente está determinado que a lactase está presente na borda estriada dos enterócitos. Esta enzima tem atividade máxima nas células diferenciadas das vilosidades da mucosa e muito pouca atividade nas células das criptas (JOHNSON *et al.*, 1974).

## 1.2. DEFINIÇÕES E TERMINOLOGIA

Neste trabalho empregarei as seguintes :

A) Malabsorção de lactose do adulto (MLA): é o fenótipo fisiológico que apresenta reduzida digestão de

lactose como consequência de uma atividade baixa ou reduzida da lactase em adultos sadios (PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED STATES, 1972). Caracteristicamente, os indivíduos com esta condição apresentam altos níveis de lactase no início da vida. Entretanto, a atividade da lactase restringe-se em alguns grupos raciais a partir dos dois anos de idade ou até a adolescência em outros (SIMMONS, 1980). Os indivíduos com a condição serão denominados malabsorvedores ou simplesmente indivíduos MLA.

B) Persistência da atividade da lactase do adulto (PLA): é o fenótipo fisiológico que apresenta alta capacidade de digestão da lactose na vida adulta (FLATZ, 1987). Os indivíduos com a condição serão designados absorvedores ou indivíduos PLA. Como a MLA é considerada um caráter normal, presente na maioria da população mundial, não é justificável chamar os indivíduos com PLA de controles normais ao compará-los com indivíduos sadios com baixa atividade da lactase.

C) Deficiência congênita de lactase: este fenótipo patológico da atividade da lactase é caracterizado pela total ausência ou níveis muito baixos de atividade da enzima durante o período da amamentação. Esta condição é muito rara. O maior número de casos relatados concentra-se na Finlândia, onde SAVILAHTI *et al.* (1983) descreveram 16 crianças diagnosticadas em 17 anos. A pressão seletiva contra esta afecção deve ter sido muito intensa antes da recente introdução dos leites sem lactose (FLATZ, 1987).

D) Malabsorção ou deficiência secundária de lactase: este fenótipo patológico da atividade da lactase ocorre quando

a mucosa intestinal ou o enterócito ou a própria enzima são lesados, usualmente por agentes tóxicos ou infecto-parasitários (FLATZ, 1987).

E) Intolerância à lactose e/ou ao leite: é a presença de sinais ou sintomas clínicos (dor abdominal, diarréia, meteorismo, distensão abdominal ou flatulência) seguindo-se à ingestão de lactose ou leite (PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED STATES, 1972).

### 1.3. CLASSIFICAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO

A ampla variação da prevalência da MLA nas diferentes populações mundiais permitiu a HARRISON (1975) e SIMOONS (1978) classificá-las em três grupos:

A) Alta prevalência, isto é, entre 60 e 100% de MLA. São os judeus, árabes, esquimós, índios das Américas, a maioria dos africanos, dos povos do Oriente Médio, da Ásia e seus descendentes em outros lugares.

B) Baixa prevalência, entre 0 e 30% de MLA. São alguns africanos de origem hamita, europeus do noroeste e do centro do continente, alguns indianos de origem indo-européia, beduínos árabes, mais os descendentes de europeus vivendo nas Américas, Austrália e Nova Zelândia.

C) Intermediária, entre 30 e 60% de MLA, usualmente os mestiços dos grupos anteriores.

### 1.4. A MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO NO BRASIL - PREVALÊNCIA.

Muitas populações humanas já têm determinada sua prevalência de MLA (SCRIMSHAW & MURRAY, 1988). No Brasil, os

trabalhos com indivíduos sadios não consangüíneos, em que os autores relataram a raça das pessoas estudadas e afastaram causas de deficiência secundária da lactase, permitindo, assim, a determinação da prevalência da MLA, foram realizados na Região Sudeste (SEVÁ-PEREIRA, 1981) e, recentemente, em nascidos na Região Nordeste (SPARVDLI, 1989).

Doutros interessantes trabalhos brasileiros, realizados basicamente na Região Sudeste, ocuparam-se com a deficiência secundária de lactase ou não cumpriram todos os requisitos acima listados (MARCONDES *et al.*, 1970; GARRIDO Jr. *et al.*, 1976a, 1976b; DUQUE *et al.*, 1977; WEHBA *et al.*, 1977; DUARTE & OLIVEIRA, 1978; TRONCON *et al.*, 1981; NÓBREGA & YIN, 1984; VASCONCELLOS & FONTE, 1985).

O processo histórico de ocupação humana dos territórios brasileiros tem por característica a diversidade regional. A formação racial inicial e o peso desigual das diferentes migrações étnicas, inicialmente européias e depois asiáticas, conduziram a profundas diferenças na composição humana de cada região brasileira. Como os fenótipos fisiológicos da atividade da lactase variam com a raça e a etnia dos povos, parece plausível esperar variações inter-regionais nas suas prevalências.

A Região Sul do Brasil diferencia-se pela maior influência do elemento caucasóide, com pesada imigração européia e menor contribuição dos negróides. Em relação aos índios, foram extintos sem deixar uma contribuição significativa (SCHNEIDER & SALZANO, 1979).

Já que a prevalência da MLA na Região Sul do Brasil

permanecia ignorada, estudei indivíduos adultos, sadios, não consangüíneos, nascidos nessa região.

#### 1.5. GENÉTICA DA VARIABILIDADE DA ATIVIDADE DA LACTASE

Os fenótipos fisiológicos da atividade da lactase (MLA ou PLA) são geneticamente determinados (SAHI, 1974; FLATZ, 1987).

Na verdade, uma origem genética da MLA foi postulada logo depois da sua descoberta e foi reconhecido que a variabilidade da atividade da lactase em adultos humanos representa um polimorfismo genético (BAYLESS & ROSENSWEIG, 1966). A expressão polimorfismo genético é aplicada ao aparecimento de duas ou mais diferentes expressões de um caráter, em uma dada população, com freqüências grandes demais para serem explicadas por mutação recorrente.

BAYLESS et al. (1969) apresentaram evidências da transmissão da MLA por herança autossômica recessiva.

Estudos de genética das populações trouxeram evidências que suportam a hipótese de uma origem genética. De fato, muitos autores demonstraram uma prevalência intermediária em descendentes de duas populações com freqüências diferentes de MLA (COOK & KAJUBI, 1966; BAYLESS et al., 1969; GUDMAND-HØYER & JARNUM, 1969; FLATZ & ROTTHAUWE, 1971).

A análise genética de famílias finlandesas demonstrou que a distribuição da MLA correspondia a uma

herança autossômica recessiva com penetrância completa (SAHI *et al.*, 1973; SAHI, 1974; SAHI & LAUNIALA, 1977). Posteriormente foram completados estudos com famílias racialmente diferentes. LISKER *et al.* (1975), no México, e RANSOME-KUTI *et al.* (1975), na Nigéria, obtiveram resultados que definitivamente apoiaram os finlandeses.

Este conjunto de evidências não deixa dúvidas que a MLA e a PLA são expressões fenotípicas de dois alelos (ou grupos de alelos) em um locus autossômico (FLATZ, 1987).

#### 1.6. FENÓTIPOS E GENÓTIPOS DA ATIVIDADE DA LACTASE

Em 1967, FERGUSON & MAXWELL propuseram uma nomenclatura genética baseada na existência de três genes (alelos): L,  $l_1$  e  $l_2$  que podem ocupar o locus autossômico controlador da produção de lactase. O gene L é dominante, os outros são recessivos. Assim, o alelo L determina PLA, o alelo  $l_1$  origina MLA quando em homozigose ( $l_1l_1$ ) e o alelo  $l_2$ , deficiência congênita da lactase quando em homozigose ( $l_2l_2$ ).

Este modelo encontrou ampla aplicação, usualmente com omissão do raro alelo  $l_2$ , ou seja, um sistema bialélico simplificado compreendendo o gene L e o l que substituiria o  $l_1$ . Neste modelo, a relação entre genótipo e fenótipo seria a seguinte:

Quadro 1.1. Relação genótipo e fenótipo no modelo bialélico simplificado clássico

GENÓTIPO	FENÓTIPO
Homozigoto LL	PLA
Heterozigoto Ll	PLA
homozigoto ll	MLA

Fonte: BRASSEUR & VIS, 1984.



Neste trabalho utilizarei a terminologia do modelo bialélico simplificado (Quadro 1.1.). Em alguns trechos utilizarei, para maior clareza, as expressões gene para PLA e gene para MLA como equivalentes aos alelos L e l respectivamente.

Usualmente, considera-se que o teste indireto, baseado no aumento máximo da glicemia em relação ao jejum (dG) no teste da sobrecarga com lactose, empregado para o diagnóstico da MLA, identifique somente dois fenótipos: 1) os malabsorvedores de lactose, homozigotos para o gene l, que formariam um grupo homogêneo e 2) os absorvedores de lactose, um grupo heterogêneo formado por homozigotos e heterozigotos para o gene L (FLATZ, 1984). Também o método diagnóstico baseado no teste do hidrogênio ( $H_2$ ) expirado não conseguiu segregar os absorvedores LL daqueles Ll (HOWELL *et al.*, 1980).

Esta concepção é demonstrada pela representação gráfica da distribuição de frequência segundo o dG após o teste de sobrecarga com lactose. Por exemplo, SAHI (1974) através de um histograma registrou a presença, na sua distribuição, de uma antimoda, isto é a região mais baixa de uma distribuição bimodal, coincidindo com dG de 20mg%. A existência de uma antimoda permite aceitar que a amostra representa duas populações, cada uma das quais com distribuição unimodal (BEIGUELMAN, 1988). No caso, uma população de absorvedores e outra de malabsorvedores (SAHI, 1974).

Devido a dominância do alelo L sobre l, a influência

da dosagem gênica na atividade individual da lactase e suas implicações na genética de populações tem recebido pouca atenção (FLATZ, 1984).

A questão que permanece é a seguinte: a dominância exercida pelo alelo L sobre o l é completa? Na dominância completa ou simples (STRICKBERGER, 1985) o heterozigoto, embora geneticamente diferente, tem o mesmo fenótipo de um dos homozigotos, isto é  $Ll=LL$ , e a presença do alelo l é funcionalmente oculta. Qualquer efeito fenotípico menor do heterozigoto, isto é, em direção ao ll, permite denominar a relação de dominância parcial ou incompleta.

SEVÁ-PEREIRA & BEIGUELMAN (1982) e SEVÁ-PEREIRA *et al.* (1983) fizeram importante sugestão que revitaliza esta discussão. Propuseram que o exame da distribuição de frequência observada segundo o dG após o teste de sobrecarga com lactose, pode contribuir para discernir os indivíduos absorvedores homozigotos dos absorvedores heterozigotos.

Quando estes autores compararam a distribuição observada nos caucasóides brasileiros da Região Sudeste com a distribuição bimodal observada por SAHI *et al.* (1973), em finlandeses, identificaram uma diferença interessante. Esta diferença, particularmente estimulante, não plenamente comprovada, diz respeito à possibilidade da existência de uma segunda antimoda próxima ao intervalo entre 32 e 36 mg% de dG na amostra estudada. Assim, a distribuição dos brasileiros da Região Sudeste poderia ser trimodal.

Entretanto, apesar de suporte obtido em dados de genética de populações para esta hipótese, SEVÁ-PEREIRA &

BEIGUELMAN (1982) consideraram que a antimoda entre 32 e 36mg% não era muito óbvia na amostra estudada por eles. Desse modo, a criativa idéia precisaria ainda ser concretizada.

Neste trabalho, analisarei a amostra de indivíduos nascidos na Região Sul do Brasil através da óptica sugerida pelos trabalhos acima citados.

#### 1.7. EVOLUÇÃO DO POLIMORFISMO DA ATIVIDADE DA LACTASE

Em 1971, KRETCHMER afirmava: "em anos recentes, o tema da MLA revestiu-se de uma mística global, histórica e antropológica". Aspecto singular do assunto MLA, onde fortemente ressaltam estas características, é o seu processo evolutivo. Neste particular, o reconhecimento da variabilidade da atividade da lactase como um polimorfismo genético (BAYLESS & ROSENSWEIG, 1966; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977) foi muito instigante. Todavia, continua controverso o mecanismo pelo qual este polimorfismo evoluiu da presumível ubiqüidade da MLA nas primitivas populações humanas.

Muitos autores defendem a seleção natural como determinante neste processo. Consideram o uso do leite por crianças maiores e adultos como único mecanismo seletivo para explicar a alta freqüência do gene para PLA em algumas populações humanas (SIMOONS, 1970;1978; McCRAKEN, 1971; FLATZ & ROTTHAUWE, 1973;1977; SCRIMSHAW & MURRAY, 1988).

Contudo, numa clara demonstração de que o assunto não está encerrado existem outras recentes proposições.

Em 1986, NEI & SAITOU sugeriram uma hipótese

consoante a teoria neutra da evolução molecular para explicar a evolução do polimorfismo da atividade da lactase. Para KIMURA (1968) e KING & JUKES (1969), proponentes da teoria neutra, a evolução ocorre por fixação aleatória de mutações neutras. A mutação seria a força primária da evolução e a deriva genética o mecanismo que altera as frequências gênicas. Em populações pequenas a deriva genética atua por erros de amostragem (SHORROCKS, 1980).

Para NEI & SAITOU (1986) o problema da lactase é apenas um tópico a servir de exemplo na sua argumentação genérica, pequena parte da ambiciosa defesa da discutida evolução neutra. Neste sentido, esta hipótese, apesar de meritória, foi exposta com superficialidade quando aplicada ao tema da lactase. Em síntese, eles acreditam que os genes L e l são neutros e tiveram suas frequências atuais determinadas exclusivamente por deriva genética.

Baseado no fato que a lactose pode afetar a produção da lactase em Escherichia coli (CAIRNS et al., 1988), em 1988 COOK sugeriu que a lactose poderia ter influenciado o estabelecimento da PLA. Para COOK a atual distribuição dos fenótipos da lactase seria melhor explicada caso a lactose, ao influenciar durante muitas gerações, tivesse gerado adaptação à sua própria ingestão, induzindo a transformação genética para PLA. Isto seria a melhor evidência de evolução lamarckiana no homem (COOK, 1988).

No entanto, as duas hipóteses mais conhecidas e aceitas são darwinistas. A primeira, muito elaborada, foi formulada por SIMOONS (1970, 1978) e, de modo independente,

por McCracken (1971). Foi denominada hipótese geográfica ou histórico-cultural. A segunda, sugerida por Flatz & Rotthauwe (1973), é a hipótese da absorção de cálcio.

Acredito que o desenvolvimento do conhecimento a respeito da MLA permite, atualmente, a construção de objeções e a assinalação de pontos débeis na argumentação das hipóteses evolutivas mais importantes, destacadamente a hipótese geográfica e a da absorção de cálcio. Realizarei uma análise crítica destas hipóteses e elaborarei uma hipótese que reunirá minha opinião e idéias sobre o polêmico tema.

Muito ilustrativa das dificuldades de todos os autores que lidam com o tema da evolução da lactase é a observação feita por Flatz (1987): "Raciocinar sobre as causas da evolução do polimorfismo da lactase pode ser comparado com a tarefa de um espectador que chega a tempo de ver somente a cena final de um filme e, então, lhe é solicitado que deduza o roteiro integral a partir dessa escassa informação. Obviamente, esta tarefa é um pouco mais fácil, como com respeito ao caso da lactase, se o título do filme, os atores e o produtor são conhecidos." Na verdade, para apoiar suas suposições os autores dispõem apenas de evidências ligadas com a presente distribuição dos fenótipos da lactase. Assim, por mais excitantes que sejam as especulações e o conjunto de idéias formuladas, todas as sugestões devem permanecer restritas ao nível das hipóteses.

## 2. OBJETIVOS

### 1) Determinar na Região Sul do Brasil:

- prevalência da malabsorção de lactose do adulto;

- consumo de leite;

- história de intolerância ao leite;

- intolerância à lactose;

- associações entre os dados anteriores.

### 2) Identificar os genótipos da atividade da lactase

3) Hipóteses da evolução da malabsorção de lactose do adulto: análise dos pontos falhos das mais importantes e proposta de outra.

### 3. CASUÍSTICA

#### 3.1. INDIVÍDUOS ESTUDADOS

Estudei 53 alunos do terceiro ano do curso de Medicina da Fundação Universidade do Rio Grande - RS, bem como 33 funcionários do mesmo curso. Todos haviam nascido na Região Sul do Brasil. Tais indivíduos, num total de 86, todos adultos, não consanguíneos, foram divididos, segundo os grandes grupos raciais, em 24 negróides e 62 caucasóides.

A eles expliquei o objetivo do trabalho, e pedi a autorização para estudá-los, conforme instruções da Declaração de Helsinki da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1965; COICM & OMS, 1976).

Para cada um dos indivíduos preenchi uma ficha conforme modelo no Quadro 3.1. (pág.16). Dos 86 indivíduos iniciais, seis caucasóides não completaram a rotina de trabalho, restando 24 negróides e 56 caucasóides.

#### 3.2. SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS.

Após anamnese, verifiquei que nenhum dos indivíduos ingeria álcool cronicamente. Nenhum apresentava história sugestiva de diabetes melito e nem cirurgia gastrointestinal anterior, com exceção de apendicectomia (n. 2, 30, 32, 49, 69, 70, 71, 74, 81). Nenhum contava história de ingestão de neomicina, canamicina, colquicina ou antimetabólitos. Três mulheres relataram o consumo de hormônios femininos (n. 6, 33 e 44) e foram excluídas. As mulheres que haviam tomado pílulas anticoncepcionais, não as estavam tomando há pelo

menos um ano.

Para excluir os portadores de parasitoses foram realizados exames protoparasitológicos, por três vezes, com intervalos de uma semana, pelo método de HOFFMAN *et al.* (1934). Excluí cinco indivíduos portadores de Giardia lamblia (n.21,23,37,45 e 64). Incluí quatro portadores de Irichuris trichiura (n.26,69,75 e 86), um portador de Entamoeba coli (n.31) e um portador de Endolimax nana (n.3). Excluí dois outros indivíduos (n.10 e 19) que apresentavam queixa de diarreia recente, há pelo menos dois meses (LIFSHITZ *et al.*, 1971; JOHNSON *et al.*, 1974; KRETCHMER *et al.*, 1971).

Restaram 70 indivíduos (Tabela 3.1.), sendo 48 caucasóides e 22 negróides. Neles realizei exame físico com cuidadosa atenção ao estado nutricional. Verifiquei que todos eram saudáveis e sem características de desnutrição.

Tabela 3.1. Resumo dos dados referentes aos 70 indivíduos selecionados para o diagnóstico de MLA

		CAUCASÓIDES	NEGRÓIDES	TOTAL
NÚMERO		48	22	70
SEXO	MASCULINO	23	11	34
	FEMININO	25	11	36
IDADE(anos)	MÉDIA	24,2	32,7	26,5
	D.P.	4,19	9,81	8,2
	LIMITES	19-36	20-59	19-59



QUADRO 3.1. Protocolo usado para estudo da malabsorção de lactose do adulto.

-----  
 Nº \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ Entrevista feita por: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: M F Raça: C N M  
 Nascimento: cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Local de nascimento: mãe \_\_\_\_\_ Pai \_\_\_\_\_  
 Endereço : rua \_\_\_\_\_ nº. \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_  
 -----

HISTÓRIA ATUAL:

Tem alguma doença? S N Qual? \_\_\_\_\_  
 Sintomas gerais atuais \_\_\_\_\_ É diabético? S N  
 Peso atual: \_\_\_kg. Peso anterior: \_\_\_kg., há \_\_\_\_\_  
 G.I.: apetite: \_\_\_ dor abdominal: S N quando? \_\_\_\_\_ náuseas: S N  
 vômitos: S N quando? \_\_\_\_\_ azia: S N relacionada a \_\_\_\_\_  
 distensão abdominal: S N quando? \_\_\_\_\_ flatulência: S N \_\_\_\_\_ vezes  
 por dia. Fezes: \_\_\_x/dia \_\_\_g/vez; coloração: clara, escura; aspecto:  
 formadas, pastosas, espumosas, com sangue; modificações tipo \_\_\_\_\_  
 relacionadas a \_\_\_\_\_ Intolerância a alimentos: \_\_\_\_\_  
 -----

ANTECEDENTES PESSOAIS:

Fisiológicos: nascimento \_\_\_\_\_ crescimento \_\_\_\_\_ h. menstrual \_\_\_\_\_  
 Patológicos: parasitoses \_\_\_\_\_ icterícia \_\_\_\_\_ infecções \_\_\_\_\_  
 cirurgias \_\_\_\_\_ fraturas \_\_\_\_\_ diarreia \_\_\_\_\_  
 sensibilidade a drogas \_\_\_\_\_  
 -----

HÁBITOS:

Etilista? S N \_\_\_ml/dia há \_\_\_\_\_  
 Alimentação atual: café da manhã \_\_\_\_\_  
 manhã \_\_\_\_\_  
 almoço \_\_\_\_\_  
 tarde \_\_\_\_\_  
 jantar \_\_\_\_\_  
 noite \_\_\_\_\_  
 outros \_\_\_\_\_  
 -----

LEITE: toma \_\_\_ copos de leite/dia; pode tomar \_\_\_ copos de leite/dia sem  
 sintomas; se tomar \_\_\_ copos de leite/dia sente \_\_\_\_\_  
 toma iogurte? S \_\_\_ copinhos/dia; N porque? \_\_\_\_\_  
 não toma leite desde há \_\_\_\_\_  
 -----

Uso de medicamentos: laxativos S N; anovulatórios S N; hormônios  
 tireoideanos S N; neomicina S N; colquicina S N; outros \_\_\_\_\_  
 -----

EXAME FÍSICO:

Peso: \_\_\_kg. Estatura: \_\_, \_\_m. Nutrição: \_\_\_\_\_  
 musculatura \_\_\_\_\_ pele \_\_\_\_\_ mucosas \_\_\_\_\_  
 Abdômen: inspeção: \_\_\_\_\_ palpação: \_\_\_\_\_  
 dor? \_\_\_\_\_ distensão? \_\_\_\_\_ RHA? \_\_\_\_\_  
 fígado \_\_\_\_\_ baço \_\_\_\_\_  
 -----

## 4. MÉTODOS

### 4.1. CONSUMO DE LEITE (CL)

Questionei aos indivíduos a quantidade de leite ingerida por dia. O consumo foi considerado pequeno quando menor ou igual a um copo de leite por dia e grande quando maior (GILAT et al., 1974).

### 4.2. HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA AO LEITE (HIL)

Perguntei se notavam relação entre a ingestão de leite e aparecimento de algum sintoma. O diagnóstico de história de intolerância ao leite foi feito quando referiam algum sintoma abdominal ou diarreia após a ingestão de qualquer quantidade de leite (PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972).

### 4.3. TESTE DE SOBRECARGA COM LACTOSE

#### 4.3.1. TÉCNICA DO EXAME

Após jejum de oito horas, os indivíduos ingeriram 50g de lactose em solução aquosa a 10% e permaneceram em repouso por uma hora e em jejum por mais quatro horas. Foram colhidos 3 ml de sangue venoso, em oxalato de cálcio e fluoreto de sódio (LIMA et al., 1977), em jejum, aos 20, 40 e 60 minutos após a ingestão da lactose, para a dosagem da glicemia. Foram registrados sintomas e sinais durante 24 horas após a ingestão de lactose: diarreia, cólica e/ou dor abdominal, meteorismo, flatulência e distensão abdominal.

#### 4.3.2. AUMENTO MÁXIMO DA GLICEMIA

A glicemia foi dosada pelo método da ortotoluidina (COOPER & McDANIEL, 1970; TORO & ACKERMANN, 1975), imediatamente após a coleta, no laboratório do Hospital de Ensino da Fundação Universidade de Rio Grande, em duplicata na mesma amostra, tendo sido utilizada a média aritmética dos dois resultados.

O aumento máximo da glicemia, em relação ao jejum, após a ingestão da lactose, foi considerado como o pico da glicemia e denominado dG (mg%).

#### 4.3.3. DIAGNÓSTICO DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE

A presença de qualquer dos sintomas gastrointestinais já citados, após a ingestão da lactose, sugeriu intolerância à lactose (PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972).

#### 4.3.4. DIAGNÓSTICO DE MLA.

Representei graficamente a distribuição de frequência segundo o dG dos caucasóides e dos negróides sulinos através de histogramas. As colunas dos histogramas representaram as densidades (frequência relativa/intervalo de classe) das distribuições, tendo em vista que os intervalos de classe utilizados foram de tamanhos desiguais. O diagnóstico de MLA foi estabelecido quando o dG foi menor que a primeira antimoda da distribuição segundo o dG (SEVÁ-PEREIRA & BEIGUELMAN, 1982). Os indivíduos que coincidiram com a região antimodal seriam incluídos entre aqueles com MLA

(BEIGUELMAN, 1988). Os indivíduos com este fenótipo foram denominados malabsorvedores(M) ou indivíduos MLA. Aqueles que tiveram dG maior que a primeira antimoda foram designados absorvedores(A) ou indivíduos PLA.

#### 4.4. CRÍTICA ÀS HIPÓTESES DA EVOLUÇÃO DA MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO E PROPOSTA DE OUTRA.

Para demonstrar os equívocos das hipóteses mais aceitas a respeito da evolução da MLA revisei criticamente a literatura pertinente e formulei uma hipótese alternativa.

#### 4.5. MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Para investigar a existência de associação entre os diversos itens pesquisados e realizar a comparação entre os valores observados na distribuição de frequência segundo o dG na amostra dos sulinos e aqueles valores estimados segundo o princípio de Hardy-Weinberg realizei o cálculo do qui quadrado ( $\chi^2$ ). Quando necessário empreguei a correção de Yates para o  $\chi^2$ . O nível de significância ( $\alpha=a$ ) adotado foi sempre de 5% ( $a=0,05$ ).

## 5. RESULTADOS

Os resultados das anamneses e dos testes de sobrecarga com lactose nos 48 caucasóides e nos 22 negróides

estudados estão apresentados nas Tabelas 5.1. e 5.2.

Tabela 5.1. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose realizados em 48 caucasóides sulinos.

ANAMNESE						TESTE DE SOBRECARGA COM LACTOSE					dG
CASO						SINTOMAS					
No.	INICIAIS	SEXO	IDADE	CL	HIL	DIAR.	MET.	CÓL.	D.ABD.	FLAT.	
1	ACS	M	30	G	-	-	+	+	+	+	3
2	PRCC	M	21	P	-	+	+	+	+	+	18
3	MPC	F	20	P	-	-	-	-	-	-	37
4	PCGB	M	21	G	+	+	-	-	-	+	12
5	ES	F	24	G	-	-	-	-	-	-	23
8	SMD	F	24	G	-	-	-	-	-	-	31
9	PA	M	24	P	+	-	+	+	-	+	4
12	HCG	M	25	G	-	-	-	-	-	-	26
13	VSM	M	23	P	-	+	-	+	-	+	24
14	MAB	M	23	G	-	-	-	-	-	-	57
15	VJR	M	26	G	-	-	-	-	-	-	31
16	JCM	M	21	P	-	-	-	-	-	-	30
18	ADDF	M	21	G	-	-	-	-	-	-	20
22	JFB	M	22	G	+	+	+	+	+	+	13
24	MF	F	19	P	-	+	+	+	-	+	23
25	RCG	M	21	P	-	-	-	-	-	-	41
27	CHA	M	23	P	+	-	-	-	-	-	30
28	COC	F	20	P	+	-	-	-	-	-	43
31	CSA	F	21	G	-	+	+	+	-	-	0
32	RAM	M	31	P	-	-	-	+	-	+	6
34	SRV	M	24	G	-	+	-	+	+	+	2
35	CRT	F	21	P	-	+	+	+	+	-	3
36	SR	F	22	P	-	-	-	-	-	-	23
38	CDC	F	31	G	-	-	-	-	-	-	18
39	AGSL	M	20	P	-	-	-	-	-	-	36
43	KTS	F	22	P	-	-	-	-	-	-	26
46	JAC	M	28	P	-	+	+	-	-	+	9
47	RCFG	F	22	G	-	-	+	+	+	+	2
48	JC	M	30	G	-	-	-	-	-	-	10
49	PRCA	M	25	G	+	+	+	+	+	+	2
50	EFP	F	24	P	-	-	+	+	+	+	0
51	AMF	M	24	G	-	-	-	-	-	-	18
52	TMOO	F	22	P	-	+	-	-	-	+	9
53	FVPA	M	24	G	-	-	-	-	-	-	31
54	RMA	F	20	P	-	-	-	-	-	-	56
55	MMS	F	26	P	-	-	-	-	-	-	64
56	LMK	F	29	G	-	-	-	-	-	-	65
57	MCSG	F	19	P	+	+	+	-	+	-	23
59	ZRP	F	35	P	+	-	-	-	-	-	28
61	FCOC	M	28	P	-	-	-	-	-	-	39
62	DHO	F	24	P	+	+	+	+	-	-	8

Tabela 5.2. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose realizados em 22 negróides sadios.

ANAMNESE						TESTE DE SOBRECARGA COM LACTOSE					dG
CASO						SINTOMAS					
No.	INICIAIS	SEXO	IDADE	CL	HIL	DIAR.	MET.	CÓL.	D.ABD.	FLAT.	
7	PRCV	M	21	G	-	-	-	-	+	+	10
17	CCB	M	27	G	-	-	+	-	-	-	5
20	MNAD	F	34	P	-	-	-	+	-	-	10
26	AMSC	F	26	P	-	+	+	+	+	+	3
29	IMPD	F	39	G	-	+	-	+	-	-	5
30	MCDS	F	37	P	-	-	-	+	+	+	23
40	ARS	M	39	P	-	+	+	-	-	+	0
58	JSC	F	29	P	+	-	-	-	-	-	53
63	CVF	F	24	G	+	+	+	+	+	+	2
66	ACLS	F	29	P	+	-	-	-	-	-	22
69	EPG	M	23	G	-	-	-	-	-	-	22
71	JSS	F	53	P	+	+	+	-	+	+	0
73	SRRP	M	25	P	-	-	+	-	+	+	17
74	AFS	M	59	G	-	-	-	-	-	-	28
75	LMRS	F	38	P	-	+	-	-	-	-	0
76	RTS	F	27	G	+	+	+	-	-	+	10
77	JTR	M	40	G	-	-	-	-	-	-	50
79	JACP	M	24	G	+	+	+	+	-	-	0
80	SCAR	F	20	P	-	+	+	+	+	+	6
82	CARC	M	42	G	-	+	+	+	-	-	13
84	DS	M	34	P	-	+	+	+	+	-	6
85	EMT	M	30	P	-	+	+	+	+	+	3

CL: Consumo de leite; P:pequeno;G:grande. HIL: História de intolerância ao leite. DIAR.: Diarréia. MET.: Meteorismo. CÓL.: Cólicas; D.ABD.: Distensão abdominal. FLAT.: Flatulência. dG: Aumento máximo da glicemia em relação ao jejum, mg%.

+: o dado pesquisado foi positivo. -: o dado pesquisado foi negativo.

### 5.1. CONSUMO DE LEITE .

Quanto ao consumo de leite,  
54,16% (26 de 48) dos caucasóides e  
54,55% (12 de 22) dos negróides,  
costumavam beber um copo ou menos de leite por dia,  
ou seja, tinham consumo pequeno de leite.

### 5.2. HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA AO LEITE

A respeito da história de intolerância ao leite,  
22,91% (11 de 48) dos caucasóides e  
27,27% (6 de 22) dos negróides,  
informaram ter notado uma associação entre a  
ingestão de leite e o aparecimento de algum sintoma  
gastrointestinal.

### 5.3. INTOLERÂNCIA À LACTOSE

Em relação à intolerância à lactose,  
43,75% (21 de 48) dos caucasóides e  
77,27% (17 de 22) dos negróides,  
apresentaram sintomas gastrointestinais nas 24 horas  
subseqüentes ao teste de sobrecarga com lactose.

### 5.4. MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO

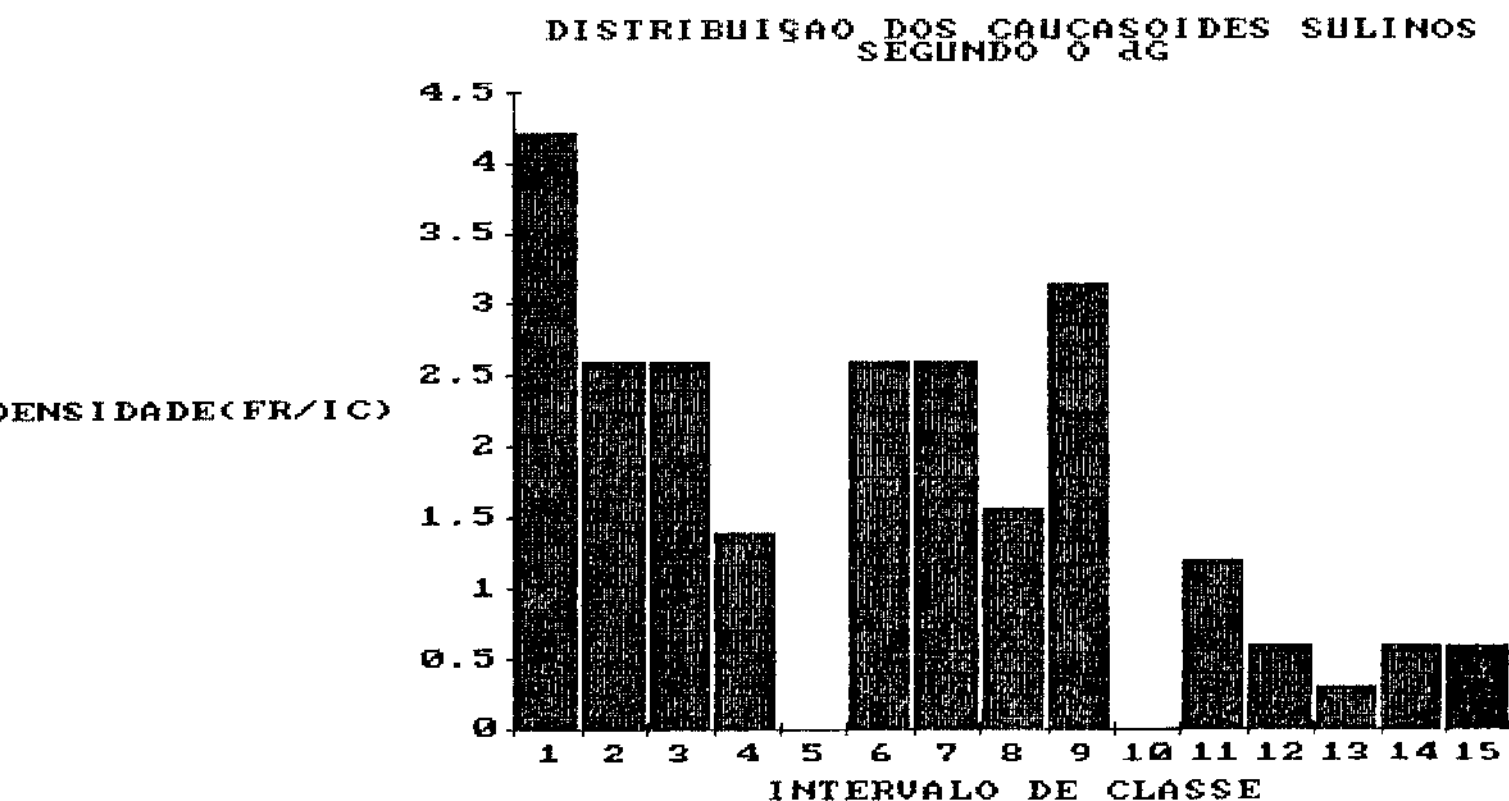
A partir dos dados da Tabela 5.1. (pág.20)  
referentes ao dG em 48 caucasóides construí a distribuição de  
frequência da Tabela 5.3.(pág.23) que representei graficamente  
na Figura 5.1. (pág.23).

Tabela 5.3. Distribuição de frequência dos 48 caucasóides sulinos segundo o aumento máximo da glicemia (dG)

Nº.C.	L.C.	I.C.	F.A.	F.R.	DENSIDADE(FR/IC)
1	0-3	3	6	12,5%	4,2
2	3-7	4	5	10,41%	2,6
3	7-11	4	5	10,41%	2,6
4	11-14	3	2	4,16%	1,38
5	14-17	3	0	0	0
6	17-21	4	5	10,41%	2,6
7	21-25	4	5	10,41%	2,6
8	25-29	4	3	6,25%	1,56
9	29-33	4	6	12,5%	3,125
10	33-36	3	0	0	0
11	36-43	7	4	8,33%	1,2
12	43-50	7	2	4,16%	0,6
13	50-57	7	1	2,08%	0,3
14	57-64	7	2	4,16%	0,6
15	64-71	7	2	4,16%	0,6

Nº.C.=Número da classe. L.C.=Limites de classe.  
 I.C.=Intervalo de classe. F.A.=Frequência absoluta  
 F.R.=Frequência relativa

Figura 5.1. Histograma representando a distribuição dos 48 caucasóides sulinos segundo o dG.





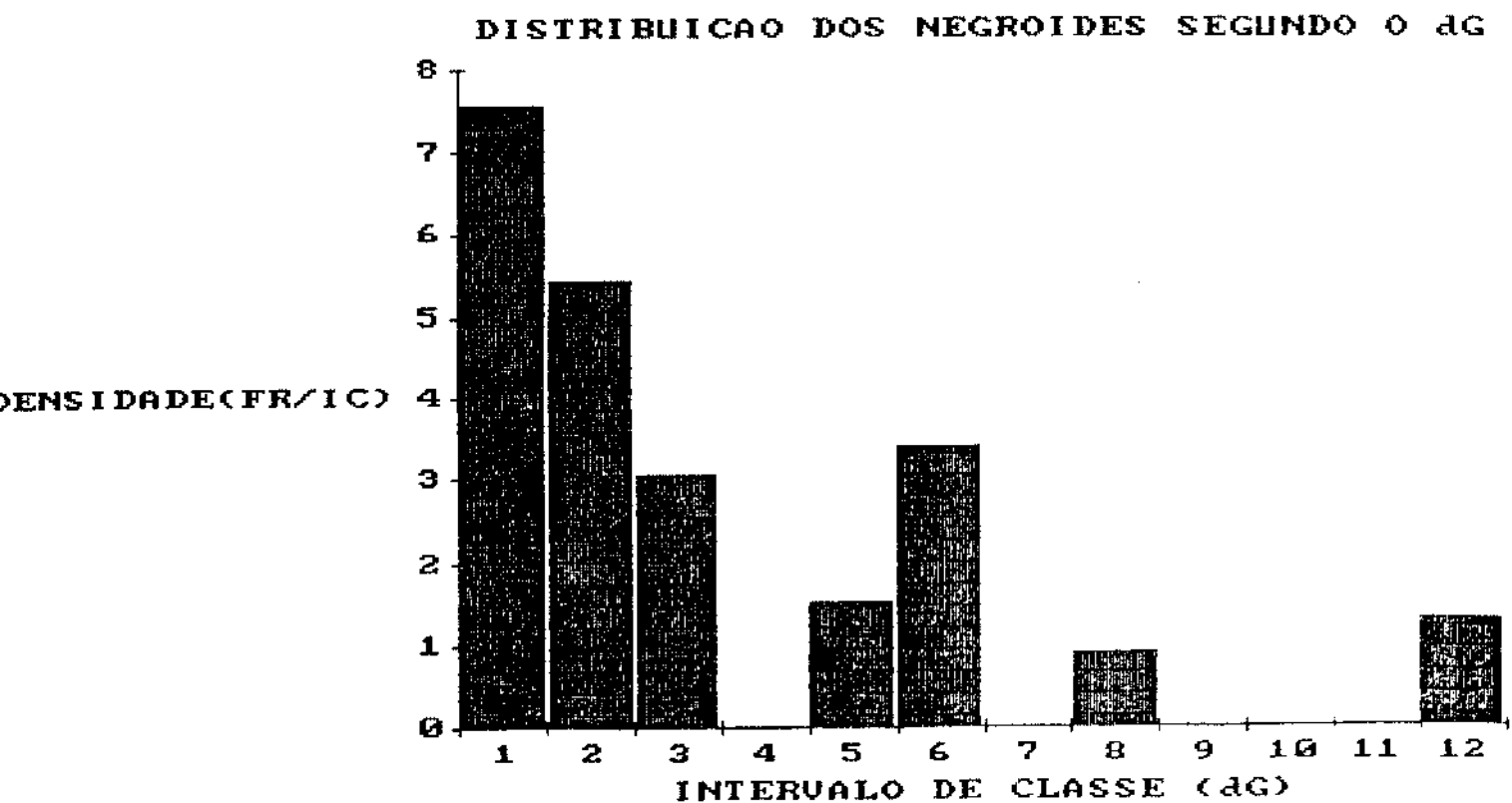
Com os dados da Tabela 5.2. (pág.21) relativos ao dG em 22 negróides construí a distribuição da Tabela 5.4. que representei graficamente na Figura 5.2.

Tabela 5.4. Distribuição de freqüência dos 22 negróides sulinos segundo o aumento máximo da glicemia (dG).

Nº.C.	L.C.	I.C.	F.A.	F.R.	DENSIDADE (FR/IC)
1	0-3	3	5	22,72%	7,57
2	3-8	5	6	27,27%	5,45%
3	8-14	6	4	18,18%	3,03
4	14-17	3	0	0	0
5	17-20	3	1	4,54%	1,52
6	20-24	4	3	13,6%	3,4
7	24-27	3	0	0	0
8	27-32	5	1	4,54%	0,9
9	32-36	4	0	0	0
10	36-40	4	0	0	0
11	40-47	7	0	0	0
12	47-54	7	2	9,09%	1,29

Nº.C.=Número da classe. L.C.=Limites da classe.  
 I.C.=Intervalo de classe. F.A.=Freqüência absoluta.  
 F.R.=Freqüência relativa.

Figura 5.2. Histograma representando a distribuição dos 22 negróides sulinos segundo o dG.



A distribuição dos caucasóides (Figura 5.1.) e a dos negróides (Figura 5.2.) apresentam uma primeira antimoda no intervalo de classe de 14 a 17mg%. Diagnosticuei como tendo MLA todos os indivíduos com dG menor que 17mg%.

#### 5.4.1. PREVALÊNCIA DA MALABSORÇÃO DE LACTOSE DO ADULTO.

Assim, após o teste de sobrecarga com lactose, verifiquei nos indivíduos nascidos na Região Sul do Brasil que:

37,5% (18 de 48) dos caucasóides e  
68,18% (15 de 22) dos negróides  
apresentaram MLA, diagnosticada por terem  
apresentado  $dG < 17mg\%$ .

A Tabela 5.5. resume alguns resultados.

Tabela 5.5. Resumo de alguns resultados da anamnese e do teste de sobrecarga com lactose realizados em 70 sulinos sadios

	CAUCASÓIDES	NEGRÓIDES	TOTAL -
MLA ( $dG < 17mg\%$ )	37,5% (18 de 48)	68,18% (15 de 22)	47,14% (33 de 70)
CONSUMO PEQUENO DE LEITE	54,16% (26 de 48)	55,55% (12 de 22)	54,28% (38 de 70)
HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA AO LEITE	22,91% (11 de 48)	27,27% (6 de 22)	24,28% (17 de 70)
INTOLERÂNCIA À LACTOSE	43,75% (21 de 48)	77,27% (17 de 22)	54,28% (38 de 70)

5.6. ASSOCIAÇÃO ENTRE MALABSORÇÃO DE LACTOSE E CONSUMO DE LEITE, HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA AO LEITE E INTOLERÂNCIA À LACTOSE.

A Tabela 5.6. mostra as associações verificadas nos caucasóides, a Tabela 5.7. as observadas nos negróides e a Tabela 5.8. os resultados conjuntos de caucasóides e negróides sulinos.

Tabela 5.6. Resultados dos testes de associação realizados com dados colhidos dos 48 caucasóides estudados quanto à história de intolerância ao leite, consumo de leite e teste de sobrecarga com lactose.

ASSOCIAÇÃO TESTADA	$\chi^2(1)$	P
MLA x INTOLERÂNCIA À LACTOSE	21,00	$P < 0,001$
MLA x CONSUMO DE LEITE	1,096	$0,20 < P < 0,30$
MLA x INTOLERÂNCIA AO LEITE	2,838	$0,05 < P < 0,10$

Tabela 5.7. Resultados dos testes de associação realizados com dados colhidos dos 22 negróides estudados quanto à história de intolerância ao leite, consumo de leite e teste de sobrecarga com lactose.

ASSOCIAÇÃO TESTADA	$\chi^2(1)$	P
MLA x INTOLERÂNCIA À LACTOSE	10,097	$0,001 < P < 0,01$
MLA x CONSUMO DE LEITE	0,085	$0,70 < P < 0,80$
MLA x INTOLERÂNCIA AO LEITE	0,177	$0,50 < P < 0,70$

Tabela 5.8. Resultados dos testes de associação realizados com dados colhidos dos 70 indivíduos (caucasóides+negróides) estudados quanto à história de intolerância ao leite, consumo de leite e teste de sobrecarga com lactose.

ASSOCIAÇÃO TESTADA	$\chi^2(1)$	P
MLA x INTOLERÂNCIA À LACTOSE	36,593	$P < 0,001$
MLA x CONSUMO DE LEITE	0,846	$0,30 < P < 0,50$
MLA x INTOLERÂNCIA AO LEITE	2,779	$0,05 < P < 0,10$

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1. SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS

Estudei alunos e funcionários do curso de Medicina da FURG por serem indivíduos que, com maior probabilidade, submeter-se-iam voluntariamente a um trabalho científico estando em condições de higidez.

Os critérios empregados para a formação desta casuística permitiram a observação de uma amostra de indivíduos sadios, adultos, não consanguíneos, sem causas de deficiência secundária de lactase e nascidos na Região Sul do Brasil (Tabela 5.1., pág.20; Tabela 5.2., pág.21). Isto permitiu a análise dos fenótipos fisiológicos da atividade da lactase naquela Região. Os critérios foram idênticos aos que permitiram o estudo da prevalência da MLA na Região Sudeste (SEVÁ-PEREIRA, 1981) e em indivíduos nascidos na Região Nordeste (SPARVOLI, 1989).

Como o objetivo era estudar os fenótipos fisiológicos da atividade da lactase, tive todo o cuidado de excluir causas de deficiência secundária dessa enzima.

Consignei especial atenção ao consumo de drogas pelos indivíduos estudados. Do grupo inicial de 86 indivíduos excluí três casos (n.6, 33 e 44) que consumiam hormônios femininos que poderiam ocasionar a deficiência secundária de lactase (WATSON & MURRAY, 1966). Nenhum dos 70 indivíduos da amostra final ingeria medicamentos e substâncias citados como possíveis causadores de deficiência secundária da lactase:

agentes antimotilicóicos como a colquicina (CLARK & HARLAND, 1963; RACE et al., 1970), estrógenos e progesterona (WATSON & MURRAY, 1966), neomicina (PAES et al., 1967), ácido aminossalicílico (HALSTED & McINTYRE, 1972), canamicina (NEWCOMER, 1973), metildopa (SHNEERSON & GAZZARD, 1977), etanol (PERLOW et al., 1977; WILSON & HOYUMPA, 1979), metotrexate (BURBIGE & CHIN, 1979), cimetidina (GAÓN et al., 1981) e quimioterápicos (HYAMS et al., 1982).

Dentre os indivíduos com parasitoses intestinais excluí cinco portadores de Giardia lamblia (n. 21, 23, 37, 45 e 64) a qual poderia causar malabsorção secundária de lactose (HOSKINS et al., 1967; AMENT & RUBIN, 1972; HARTONG et al., 1979; CHAHUD ISEE et al., 1982). Incluí quatro indivíduos com Trichiuris trichiura (n. 26, 69, 75 e 86), um com Endolimax nana (n.3) e um portador de Entamoeba coli (n.31), porque esses parasitas, que habitualmente se radicam no intestino grosso, teoricamente não afetariam a lactase (VEGA-FRANCO et al., 1982).

## 6.2. PREVALÊNCIA DA MLA

Para determinar a prevalência da MLA na Região Sul utilizei a antimoda na distribuição de frequência segundo o dG que correspondeu ao intervalo de 14 a 17mg% para o diagnóstico de MLA, ou seja todos indivíduos com  $dG < 17\text{mg}\%$  foram considerados malabsorvedores, pois a presença da antimoda indica a existência de pelo menos duas populações diferentes, os MLA e os PLA. Para apurar na distribuição de frequência

a presença das antimodas, sugeridas por SEVÁ-PEREIRA & BEIGUELMAN (1982), foi necessário empregar intervalos de classe desiguais na distribuição de frequência. Este recurso, indicado por O'BRIEN & SHAMPO (1981), permite analisar em detalhe pontos de especial interesse que permaneceriam obscuros caso intervalos de classe iguais fossem adotados. Quando se emprega intervalos de classe com larguras iguais, a frequência absoluta ou a frequência relativa são suficientes para determinar as alturas relativas de um histograma que represente a distribuição. Isto porque a frequência num histograma é representada por área (largura x altura) e resolve-se:  $\text{frequência} = \text{largura} \times \text{altura}$ . Como os intervalos empregados foram desiguais, calcula-se:  $\text{altura} = \text{frequência} / \text{largura}$  que equivale à frequência por unidade de medida (O'BRIEN & SHAMPO, 1981). Assim, a correção da distorção por usar intervalos de classe desiguais é a divisão da frequência, absoluta ou relativa, pela largura do intervalo de classe. O resultado da divisão da frequência relativa pelo intervalo de classe denomina-se densidade.

Assim, , os caucasóides nascidos na Região Sul, com 37,5% de MLA, podem ser classificados como de prevalência intermediária da condição, ao passo que os negróides, com 68,18% de MLA, apresentaram alta prevalência deste fenótipo, segundo a classificação sugerida por SIMOONS(1978).

Comparativamente aos grupos raciais da Região Sudeste estudados por SEVÁ-PEREIRA & BEIGUELMAN(1982) observou-se que não existe diferença estatisticamente significativa entre os caucasóides ( $X^2=0,245$ ;  $0,50 < P < 0,70$ ) nem

entre os negróides ( $X^2=0,838$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ) de ambas regiões.

Em relação aos nordestinos (SPARVOLI, 1989), a comparação é problemática porque os indivíduos nascidos na Região Nordeste são trihíbridos, com genes de ancestrais caucasóides, negróides e indígenas (KRIEGER *et al.*, 1965). Entretanto, a prevalência de 75,7% verificada nos indivíduos nascidos no Nordeste (SPARVOLI, 1989) assemelha-se muito à dos negróides da Região Sul do Brasil ( $X^2=0,105$ ;  $0,70 < P < 0,80$ ) enquanto que difere significativamente dos caucasóides sulinos ( $X^2=10,774$ ;  $0,001 < P < 0,01$ ).

Devido ao grande fluxo gênico de origem européia recebido pela Região Sul poder-se-ia esperar menor prevalência da MLA. Tal não se verificou. Os motivos deste fato residem na formação étnica-histórica e nos recentes movimentos populacionais da região.

As populações ameríndias que constituíam os primitivos habitantes pré-guaranis da Região Sul podem ser diferenciados nos grupos étnicos jê, tape e charrua. A etnia charrua influenciou a definição da tipologia do gaúcho. Os charruas eram destemidos e hábeis em montarias. Possuíam cultura neolítica, alimentavam-se de carnes assadas no espeto e usavam indumentária de couro (VIEIRA, 1985).

Entretanto, o tupi-guarani representa a mais importante etnia dos antigos habitantes do Sul. Atribui-se aos guaranis amplos movimentos migratórios que os levaram a todos os quadrantes do Brasil (VIEIRA, 1985).

A invasão guarani chegou ao Rio Grande do Sul há 3.000 anos. Nessa época dominavam os jês, tapes e os

charruas, povos que ofereceram resistência ao invasor. Os tupi-guaranis acabaram por se impor, embora não totalmente sobre alguns grupos dos charruas. Em 1516 começou a mudar a vida dos guaranis com a chegada do violento conquistador espanhol e dos jesuítas. A partir de 1626 foram construídas as missões jesuíticas, que vieram a formar os Sete Povos das Missões. Com a assinatura do tratado de Madri, em 1750, as terras de domínio jesuítico-guarani pertencentes à Espanha passaram à coroa de Portugal. O assédio das tropas portuguesas, bem como grandes epidemias, terminaram por liquidar, em 1817, a nação guarani no extremo sul (VIEIRA, 1985).

Desse modo, a população nativa da região quase não sobreviveu à onda de massacres de que foi vítima nos últimos 400 anos. Assim, a sua contribuição gênica para a população atual é insignificante (SCHNEIDER & SALZAND, 1979).

Pontos de contato entre o extremo sul e São Paulo foram estabelecidos a partir de 1635 através dos bandeirantes paulistas. As bandeiras compunham-se de portugueses, indígenas tupis e mamelucos, caracterizando a heterogeneidade étnica das expedições. Os cruzamentos raciais foram inevitáveis, surgindo os primeiros mestiços na Região Sul (VIEIRA, 1985).

Em 1725, um novo componente racial entrou no extremo sul: o negro. Os escassos documentos preservados apontam uma origem "angolana" por excelência. Contudo, os registros dos africanos não descrevem, muitas vezes, mais do que o porto em que foram embarcados na África. A principal origem dos



escravos brasileiros foi a África Central ou Ocidental. Eram povos egbas, kimbundu, kikongo, quissama, ovibundu e ambundu. Os iorubás, na terceira década do século passado, preponderavam absolutamente sobre os escravos de outras origens. A importação em massa dos iorubás começou na segunda década do século XIX, coincidindo com a desintegração do seu império na África (MAESTRI Filho, 1979). Os atuais iorubás, na África, apresentam uma prevalência de MLA de 84% (OLATUNBOSUN & ADADEVOH, 1971), similar àquela verificada nos negróides sulinos.

A partir de 1752, uma população eminentemente branca, representada pelos ilhéus açorianos passou a constituir importante matriz étnica no extremo Sul (VIEIRA, 1985).

No século XIX o processo civilizatório da Região foi marcado pela colonização teuto-italiana. A primeira leva migratória foi a germânica, a partir de 1824 (MÜLLER, 1984). Entretanto, com os anos a presença italiana sobrepujou a alemã. De 1875 a 1914, 50% e, por vezes, 75% da imigração para o Brasil era originária da Itália (COSTA, 1986). Em 1940, 71,4% dos estrangeiros residiam na Região Sul do Brasil (DIÉGUES Jr., 1975), na época formada por RS, SC, PR e SP. Assim, São Paulo, atualmente compondo a Região Sudeste, recebeu, como os estados sulinos, pesada imigração européia. Este denominador comum serve para explicar a semelhança na prevalência geral da MLA das amostras de caucasóides estudadas no Sul e no Sudeste.

Por outro lado, a maneira em que se distribuíram os

imigrantes nas diversas áreas pode ter ocasionado variações locais na prevalência de MLA. Efetivamente, existiram dois tipos de distribuição do imigrante: um, reunindo-os em colônias, isolados muitos anos de contato com os brasileiros, que ocorreu no Rio Grande do Sul e em Santa Catarina, e outro, distribuindo-os nas fazendas de café ou em centros urbanos, num contato mais imediato com os elementos nativos, como em São Paulo (DIÉGUES Jr., 1975). Este contato imediato, quotidiano, com o elemento brasileiro ou entre etnias diversas, facilitou a assimilação e a miscigenação étnica.

Desse modo, pode-se supor que, precocemente, em São Paulo, a prevalência da MLA atingiu valores intermediários, resultado da troca gênica entre grupos étnicos com prevalências prévias diferentes.

Quando os imigrados se isolaram em colônias, tal como sucedeu no Rio Grande do Sul e no Vale do Itajaí em Santa Catarina, o processo de relacionamento com os brasileiros foi lento (DIÉGUES Jr., 1975). Nessa época, fins do século XIX e início do século XX, nesses isolados a prevalência da MLA dos colonos imigrantes deveria ser tão baixa quanto a da sua população de origem. Por exemplo, na Alemanha a prevalência da MLA é de 13% (HOWELL *et al.*, 1980). Na Itália, a prevalência da MLA varia muito de acordo com a região, podendo ser tão baixa quanto 18% ou tão alta como 75% (SCRIMSHAW & MURRAY, 1988).

Entretanto, o imigrante radicado nas colônias sofreu nos últimos 40 anos um processo de atenuação do isolamento (DIÉGUES Jr., 1975). O italiano, em especial, não apresentou

maior dificuldade em sua integração à vida brasileira. No Rio Grande do Sul, as intensas migrações intra-regionais, tanto rural-urbana como urbana-urbana, favoreceram nos últimos anos a diluição das barreiras à miscigenação étnica (VIEIRA, 1985).

Assim, na Região Sul, a prevalência intermediária de MLA nos caucasóides provavelmente foi atingida depois da Região Sudeste.

Acredito que a prevalência de MLA obtida neste trabalho possa ser encarada como representativa daquela geral dos habitantes da Região. Pode-se admitir em pequenas localidades, colônias ainda isoladas, com o processo de integração atrasado, a existência de focos de prevalência elevada de PLA em flagrante contraste com a maioria da nação brasileira.

### 6.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE MALABSORÇÃO DE LACTOSE E CONSUMO DE LEITE, HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA AO LEITE E INTOLERÂNCIA À LACTOSE.

Um aspecto prático a ser considerado é o efeito da MLA sobre o consumo de leite. Neste estudo não houve diferença no consumo de leite entre os malabsorvedores e os absorvedores nos dois grupos raciais (Tabelas 5.6.; 5.7.; 5.8.; pág.26). Além disso, os negróides sulinos, apesar de apresentarem maior prevalência de MLA que os caucasóides sulinos ( $X^2=5,699$ ;  $0,01 < P < 0,02$ ), conseguem atingir um consumo de leite do mesmo nível ( $X^2=0,001$ ;  $0,95 < P < 0,98$ ).

Em diversos trabalhos foi possível demonstrar que os indivíduos com MLA consomem menos leite (FLATZ & ROTTHAUWE,

1971; LISKER & MEZA-CALIX, 1976; NEWCOMER *et al.*, 1977; SAHI & LAUNIALA, 1978; SEVÁ-PEREIRA, 1981). Entretanto, outros autores não encontraram associação entre o consumo de leite e a MLA (SAHI *et al.*, 1972; TRONCON *et al.*, 1981; LADAS *et al.*, 1982; NÓBREGA & YIN, 1984; FLATZ *et al.*, 1986; CAVALLI-SFORZA *et al.*, 1987; SPARVOLI, 1989).

A controvérsia da influência da MLA sobre o consumo de leite ganha vigor porque o nível de ingestão de leite não está na dependência exclusiva da atividade da lactase. É verdade que, em alguns grupos, a condição biológica ao dificultar o livre consumo conduz à sua redução (SEVÁ-PEREIRA, 1981). Entretanto, outras vezes isto não transparece claramente porque a ocorrência de sintomas depois da ingestão de leite pelos malabsorvedores está subordinada a diversos fatores. Entre eles: 1) a quantia de lactose consumida, pois BEDINE & BAYLESS (1973) e GUDMAND-HØYER & SIMONY (1977) demonstraram que a dose para desencadear sintomas pode variar de 3 a 96g do dissacarídeo. Já indivíduos muito sensíveis poderão ter sintomas com somente 20mg de lactose presentes em preparados farmacêuticos como, por exemplo o Intal<sup>®</sup> (BRANDSTETTER *et al.*, 1986); 2) os alimentos ingeridos na mesma refeição (NGUYEN *et al.*, 1982); 3) o grau de tolerância à quantia de gás intestinal produzido que o indivíduo possa ter desenvolvido (SCRIMSHAW & MURRAY, 1988); 4) variações fisiológicas como o tempo de esvaziamento gástrico, tempo do trânsito intestinal, compensação do cólon e limiar à dor (RAVICH & BAYLESS, 1983); 5) natureza da flora intestinal (SCRIMSHAW & MURRAY, 1988).

Outro ponto a ser considerado é o aspecto cultural envolvendo o consumo de leite. Se uma população com alta incidência de MLA apresentar uma atitude positiva perante o leite ela poderá consumi-lo em quantidades consideráveis (SCRIMSHAW & MURRAY, 1988). No Arizona, estudantes índios com 92% de MLA, estimulados a ingerir o produto consumiam, em média, 720 ml de leite por dia (JOHNSON *et al.*, 1978). Nos Mexicanos-americanos, 53% dos quais com MLA, foi observado que os malabsorvedores consumiam entre 550 e 700ml de leite por dia (WOTEKI *et al.*, 1977). No Peru, um grupo de adultos malabsorvedores assintomáticos consumia, em média, 875 ml, chegando a atingir 2000 ml de leite por dia (FIGUEROA *et al.*, 1971). Vietnamicos malabsorvedores, morando nos E.U.A., 97% consumia mais que 300ml de leite por dia, apesar de 20% reconhecer algum sintoma de intolerância (ANH *et al.*, 1977).

Entretanto, como a maioria dos indivíduos com MLA não toma consciência da sua condição (SCRIMSHAW & MURRAY, 1988) eles dificilmente conseguem estabelecer relação de causa e efeito. Assim, estes indivíduos vivendo numa comunidade com atitude "positiva" perante o leite, que os estimule a consumir o produto acima dos limites por eles tolerados, poderão apresentar sintomas desagradáveis sem os correlacionarem com a real causa, o leite. Um bom exemplo dessa situação foi o caso de AHMED (1975), um médico sudanês na Inglaterra, que por dez anos sofreu de constipação intestinal, e por sugestão de seus parentes utilizava o leite como laxante. Como tivesse muita flatulência, passou a ingerir farelos com o leite e piorou muito da dor abdominal e dos flatos, tendo às vezes diarreia.

O médico sudanês passou a achar que era portador de câncer do intestino ou síndrome do cólon irritável. Quando se fez um teste de sobrecarga com lactose, ele apresentou diarréia semelhante à cólera, durante nove horas após a ingestão deste açúcar, além de meteorismo e curva glicêmica plana. A biópsia intestinal mostrou aspecto histológico normal, com atividade baixa de lactase. Ao retirar o leite da dieta, teve melhora considerável da sua sintomatologia, e parou de tomar tranqüilizantes. Este é um exemplo que revela o desencontro da biologia do indivíduo com o meio cultural vigente.

Em relação a história de intolerância ao leite (Tabela 5.5.; pág.25) não verifiquei associação com a malabsorção de lactose nos dois grupos raciais (Tabelas 5.6.; 5.7. e 5.8.; pág.26). Este resultado coincidiu com o observado nos nordestinos (SPARVOLI, 1989).

Contrariamente, alguns autores (GUDMAND-HØYER & JARNUM, 1968; BAYLESS et al., 1975; NEWCOMER et al., 1977; SAHI & LAUNIALA, 1978) verificaram a existência de associação entre MLA e história de intolerância ao leite. Conseqüentemente, BRYANT et al. (1970) concederam valor à história de intolerância ao leite no diagnóstico de MLA. BAYLESS et al. (1975) verificaram que nenhum indivíduo sem MLA apresentou história de intolerância ao leite. Diferentemente, NEWCOMER et al. (1977) identificaram que 8% das pessoas sem MLA tem sintomas com o leite.

Na verdade, como já assinalai, a maioria dos malabsorvedores permanecem sem saber sua condição (BAYLESS &

HUANG, 1971; BAYLESS *et al.*, 1975; NEWCOMER *et al.*, 1977). Mesmo crianças que relataram dor abdominal após consumo de leite continuam a sua ingestão, apesar da dor, porque permanecem sem consciência da sua causa (BAYLESS & HUANG, 1971; STEPHENSON & LATHAM, 1974; NEWCOMER *et al.*, 1977; PAIGE *et al.*, 1977).

Destaque-se que FOTHERBY & HUNTER (1985) verificaram uma grande margem de erro quando as intolerâncias alimentares eram autodiagnosticadas.

Recentemente, DIPALMA & NARVAEZ (1988) verificaram que o reconhecimento pelo paciente da relação dos seus sintomas com a lactose não permite prever a sua capacidade de absorver o dissacarídeo já que, antes do teste de sobrecarga com lactose, 30% dos indivíduos com MLA e 36% dos absorvedores relatavam sintomas relacionados com o leite.

Assim, apesar de a história de intolerância ao leite sugerir a MLA, seu papel em, efetivamente, estabelecer o diagnóstico da condição é bastante limitado.

Neste trabalho, a associação entre MLA e intolerância à lactose foi alta em ambos grupos raciais (Tabelas 5.6.; 5.7. e 5.8.; pág.26) o que está em acordo com a literatura pertinente (BRYANT *et al.*, 1970; FLATZ & ROTTHAUWE, 1971; BEDINE & BAYLESS, 1973; NEWCOMER *et al.*, 1977; LISKER & AGUILAR, 1978; SEVÁ-PEREIRA, 1981; NÓBREGA & YIN, 1984; SPARVOLI, 1989).

Dois negróides absorvedores (n.30 e 73) e cinco caucasóides absorvedores (n.2, 13, 24, 57 e 86) apresentaram

sintomas após o teste de sobrecarga com lactose. Esta observação tem sido amplamente descrita (STEPHENSON & LATHAM, 1975; TRONCON *et al.*, 1981; HUSSEIN *et al.*, 1982; FLATZ *et al.*, 1982; CZEIZEL *et al.*, 1983; NÓBREGA & YIN, 1984; SOCHA *et al.*, 1984; MAGGI *et al.*, 1987; SPARVOLI, 1989). O número dos caucasóides absorvedores com sintomas de intolerância desta amostra, 5 de 30 (16,6%), aproxima-se da porcentagem registrada (15%) para esta situação por HAMMOND & LITTMANN (1985).

ROSADO *et al.* (1984) aceitam a existência de um segundo plano de sintomas, físicos ou psicogênicos, que aparecem nos testes de ingestão de leite, sem poderem ser relacionados à malabsorção de lactose.

Por outro lado, entre os malabsorvedores sulinos apenas dois caucasóides (n.48 e 81) não demonstraram intolerância à lactose. Desse modo, a alta associação entre MLA e intolerância à lactose permite até que se faça o diagnóstico de malabsorção de lactose pela intolerância à lactose (SEVÁ-PEREIRA, 1981), sendo a diarreia o único sintoma realmente confiável (SEVÁ-PEREIRA, 1990, observação não publicada).



#### 6.4. IDENTIFICAÇÃO DOS GENÓTIPOS DA ATIVIDADE DA LACTASE SEGUNDO O dG

A distribuição de frequência dos caucasóides sulinos tem aspecto trimodal (Figura 5.1.; pág.23) com uma antimoda no intervalo de classe entre 14 e 17 mg% e uma segunda antimoda entre 33 e 36 mg%. Na distribuição dos negróides sulinos (Figura 5.2.; pág.24) verifica-se uma antimoda que corresponde ao mesmo intervalo da primeira antimoda dos caucasóides. A segunda antimoda não pôde ser pesquisada pelo pequeno número de negróides absorvedores.

Conforme já assinalai, a primeira antimoda indica que um aumento menor que 17 mg% depois do teste de sobrecarga com lactose significa o fenótipo malabsorção de lactose.

A existência de uma segunda antimoda poderia representar a linha divisória que separa os absorvedores heterozigotos (Ll) dos absorvedores homozigotos (LL).

Esta distinção tem sido procurada praticamente desde a sugestão da origem genética da MLA. Na verdade, a hipótese genética implica subdividir o fenótipo PLA em dois genótipos: LL e Ll. Em analogia com outras variantes enzimáticas, pode-se esperar que o desempenho metabólico e a atividade enzimática dos heterozigotos seja intermediária entre aqueles dos dois homozigotos, LL e ll (FLATZ & ROTTHAUWE, 1977).

Assim, a possibilidade de uma antimoda entre 33 e 36mg%, na amostra dos caucasóides sulinos, reveste-se de particular interesse. Sua existência indicaria que a distribuição dos caucasóides sulinos poderia ser trimodal.

Na verdade, já em 1966, BAYLESS & ROSENSWEIG

sugeriram que o grupo dos absorvedores não era homogêneo em relação à atividade da lactase. Observaram que os níveis de atividade da enzima podiam ser divididos em três grupos: 1) nível acima da média com pessoas tolerantes ao leite; 2) níveis muito baixos com pessoas intolerantes ao leite e à lactose ; 3) grupo intermediário que continha tanto pessoas tolerantes como intolerantes ao leite. Também ROSENSWEIG *et al.* (1967) sugeriram a existência de trimodalidade nesta distribuição de frequência. No entanto, diversos trabalhos posteriores não conseguiram demonstrar a presença da segunda antimoda que definiria a trimodalidade (SAHI *et al.*, 1973; SAHI, 1974; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977; HOWELL *et al.*, 1980; HUSSEIN *et al.*, 1982). ABBOTT & TASMAN-JONES (1985) não conseguiram demonstrar sequer a presença de uma antimoda na distribuição dos nativos da Nova Zelândia, com uma técnica modificada do teste do H<sub>2</sub> expirado.

A falta de diferenciação entre os absorvedores homozigotos e heterozigotos explicava-se por fatores independentes do produto genético fisiologicamente ativo, a lactase, como a velocidade de esvaziamento gástrico, populações celulares mistas na biópsia jejunal (FLATZ & ROTTHAUWE, 1977) ou como SAHI (1974) sugeria, sem maiores explicações, pelo metabolismo dos carboidratos.

Entretanto, em 1982, HO *et al.*, ao analisarem a atividade das dissacaridases jejunais em material de autópsia, relataram uma distribuição trimodal da razão sacarase/lactase em proporções compatíveis com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os autores acreditam que graças à análise simultânea da

sacarase, a qual foi usada como um padrão interno para corrigir as variações ambientais, foi possível distinguir no grupo dos indivíduos com PLA os heterozigotos dos homozigotos.

Num estudo similar, FLATZ(1984) determinou as atividades das dissacaridasas por biópsia jejunal em adultos sadios. A distribuição da razão sacarase/lactase foi bimodal e o autor considerou que a grande variabilidade da atividade da sacarase no jejuno proximal poderia ter obscurecido a trimodalidade da razão sacarase/lactase. Entretanto, a razão lactase/maltase mostrou uma distribuição trimodal em proporções dos presumidos genótipos LL, Ll e ll compatíveis com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Este resultado, segundo FLATZ (1984), apoiaria o trabalho de HO et al. (1982).

Na distribuição de freqüência segundo o dG dos sulinos a trimodalidade também foi apoiada por evidências da genética de populações: considerando que a distribuição dos caucasóides sulinos apresenta aspecto trimodal e que a freqüência do fenótipo MLA nos caucasóides sulinos foi de 37,5%(q<sup>2</sup>), estimou-se a freqüência do gene recessivo l em q= raiz quadrada de 0,375=0,61 (BEIGUELMAN, 1977), o alelo PLA teve sua freqüência estimada em p=1-q=0,39. Levando em conta essas freqüências gênicas, em uma amostra de n=48 caucasóides, esperar-se-ia encontrar, de acordo com a lei de Hardy-Weinberg, np<sup>2</sup>=7,3 homozigotos LL, n2pq=22,8 heterozigotos Ll e nq<sup>2</sup>=17,9 homozigotos ll. Esta distribuição esperada não apresenta diferença significativa daquela observada entre os 48 caucasóides, X<sup>2</sup>=2,508; G.L.=1; 0,10<P<0,20; quando eles são divididos em três classes (Quadro 6.1.), de acordo com as três

regiões modais, segundo o dG: 1) menos que 17mg% (18 indivíduos com MLA); 2) entre 17 e 36mg% (19 indivíduos sem MLA); 3) igual ou maior que 36mg% (11 indivíduos sem MLA).

Quadro 6.1. Comparação entre os dados observados nos caucasóides sulinos e os valores estimados segundo a Lei de Hardy-Weinberg.

GENÓTIPO	ESTIMADO	OBSERVADO
LL	$np^2 = 7,3$	11
Ll	$n2pq = 22,8$	19
ll	$nq^2 = 17,9$	18
n=48	q= 0,61	p= 0,39

Em relação aos negróides os mesmos cálculos podem ser feitos, apesar de não ter sido possível pesquisar a segunda antimoda. A frequência da MLA foi de 68,18% ( $q^2$ ). A frequência do gene l foi  $q = \text{raiz quadrada de } 0,6818 = 0,8257$ , o alelo para PLA teve sua frequência estimada em  $p = 1 - q = 0,1743$ . Considerando-se essas frequências gênicas em uma amostra de  $n=22$  negróides, esperar-se-ia encontrar  $np^2 = 0,668$  absorvedores LL,  $n2pq = 6,332$  absorvedores Ll e  $nq^2 = 15,00$  malabsorvedores ll. Esta distribuição esperada não difere significativamente daquela observada entre os 22 negróides,  $X^2 = 2,933$ ; G.L.=1;  $0,05 < P < 0,10$ ; ao agrupá-los igualmente em três classes (Quadro 6.2.; pág.44): 1) menos que 17mg% (15 indivíduos com MLA); 2) entre 17 e 36 mg% (5 indivíduos sem MLA); 3) igual ou maior que 36mg% (2 pessoas sem MLA).

Quadro 6.2. Comparação entre os dados observados nos negróides sulinos e os valores estimados segundo a lei de Hardy-Weinberg.

GENÓTIPO	ESTIMADO	OBSERVADO
LL	$np^2 = 0,668$	2
Ll	$n2pq = 6,332$	5
ll	$nq^2 = 15,00$	15
-----		
n=22	q= 0,8257	p= 0,1743

Assim, as evidências sugerindo a trimodalidade permitem a suposição da seguinte correlação entre os fenótipos da atividade da lactase e os genótipos (Quadro 6.3.):

Quadro 6.3. Correlação entre fenótipos e genótipos nos sulinos segundo o dG.

- 
- 1) dG < 17mg% = ll = homozigoto malabsorvedor;
  - 2) 17mg% ≤ dG < 36mg% = Ll = heterozigoto absorvedor;
  - 3) dG ≥ 36mg% = LL = homozigoto absorvedor.
- 

A combinação dos resultados obtidos por métodos diferentes (HO et al., 1982; FLATZ, 1984) com aqueles da Região Sudeste (SEVÁ-PEREIRA & BEIGUELMAN, 1982) e confirmados agora nos caucasóides e negróides sulinos, todos mostrando distribuição trimodal, permite interpretá-los como sugerindo efeito da dosagem gênica na atividade da lactase.

Desse modo, o fenótipo do heterozigoto (Ll) não coincidiria com o do homozigoto dominante (LL) pois não

ocorreria dominância completa. Neste caso, a relação seria denominada dominância parcial ou incompleta (STRICKBERGER, 1985). Isto tornaria possível que cada genótipo fosse separadamente distinguível. Nestes casos, os símbolos alélicos usuais implicando dominância e recessividade simples (genericamente A e a) podem ser substituídos por símbolos nos quais os alelos afetando o caráter observado são meramente diferentemente numerados, por ex.: A<sup>1</sup> e A<sup>2</sup> (STRICKBERGER, 1985). Caso fique provada (por exemplo: com estudos com famílias) a sugestão que a dominância entre os alelos da lactase não é completa acredito que tornar-se-ia necessária uma nova simbologia, mais expressiva da realidade: o símbolo I seria substituído por L<sup>1</sup>, pois o gene da MLA parece ser o mais antigo na evolução e o símbolo L seria substituído por L<sup>2</sup> representando o gene da PLA (Quadro 6.4.):

Quadro 6.4. Nova simbologia sugerida para representar os genes da atividade da lactase.

	SIMBOLOGIA	
	ATUAL	SUGERIDA
GENE MLA	I	L <sup>1</sup>
GENE PLA	L	L <sup>2</sup>

As implicações são interessantes. Para FLATZ (1984), com as evidências de um efeito da dosagem gênica na atividade da lactase intestinal, seria falacioso esperar iguais atividades desta enzima em grupos de absorvedores de populações com diferentes frequências dos alelos da lactase. Por exemplo, a prevalência da MLA é, na média, 70% nos negros

e 15% nos brancos americanos. Se a atividade da lactase for comparada nos absorvedores destes dois grupos raciais, sem diferenciação genotípica, deveria ser levada em conta que a proporção esperada de heterozigotos,  $2q/(1+q)$ , é 0,911 nos negros e 0,558 nos brancos. Assumindo um efeito de dosagem gênica com completa expressividade, a média da atividade da lactase em absorvedores brancos seria 72% da atividade média dos homozigotos LL, mas somente 54% nos negros. Embora mecanismos reguladores possam reduzir a expressão do efeito da dosagem gênica da lactase, isto deveria receber a merecida atenção nos estudos populacionais comparativos da atividade da lactase (FLATZ, 1984). Contudo, novamente assinalo que esta interessante possibilidade necessita ser plenamente provada para que essas sugestões sejam aceitas completamente.

Outras implicações plausíveis estariam ligadas a aspectos clínicos. A existência de diferenças na atividade da lactase entre os LL e os Ll poderia provocar reações clínicas diferenciadas. Por exemplo, talvez os absorvedores com sintomas após o teste de sobrecarga com lactose sejam, mais comumente, os heterozigotos.

As possíveis associações do fenótipo PLA com doenças poderiam ser desiguais. Por exemplo, atualmente existem evidências associando a persistência da atividade da lactase, o consumo de leite e o desenvolvimento da catarata senil (SIMOONS, 1982; RINALDI *et al.*, 1984; SPINELLI *et al.*, 1987; BHATNAGAR *et al.*, 1989). SIMOONS (1982) propõe a seguinte seqüência de eventos: consumo de leite, alta atividade de lactase (PLA), maior hidrólise da lactase, absorção de

galactose, diminuição, pelo envelhecimento, da atividade da via de Leloir que transforma a galactose em glicose, repetidas pequenas agressões pela galactose ao longo da vida, acúmulo de galactitol no cristalino e maior probabilidade de desenvolvimento de catarata senil. A confirmação desta hipótese associada com a diferença de atividade entre os LL e os Ll permitiria as seguintes questões: estão os homozigotos em risco maior de desenvolver a catarata consumindo leite do que os heterozigotos? Precisam de quantidade menor de lactose? A catarata desenvolve-se mais precocemente nos LL?

Como se vê, a determinação da trimodalidade abre novas e interessantes perspectivas para os pesquisadores da malabsorção de lactose do adulto.



## 6.5. ANÁLISE CRÍTICA DAS HIPÓTESES DA EVOLUÇÃO DA MLA

A notável variação da prevalência da MLA nas populações mundiais provocou o surgimento de diversas hipóteses para explicar esse fenômeno.

A hipótese que considera a MLA como doença, a hipótese da inibição da lactase por alguma substância e a hipótese adaptativa estão atualmente desacreditadas (HARRISON, 1975; SIMOONS, 1978; NEWCOMER, 1978; FLATZ, 1987) e, assim sendo, não serão analisadas.

O mecanismo pelo qual o polimorfismo genético da atividade da lactase evoluiu da presumível ubiquidade da MLA nas primitivas populações humanas e atingiu a atual distribuição nos povos do mundo é controverso.

Atualmente, as hipóteses mais relevantes são:

1) Hipótese histórico-cultural formulada por SIMOONS (1970,1978) e por McCracken (1971) .

2) Hipótese da absorção de cálcio criada por FLATZ & ROTTHAUWE (1973; 1977).

A seguir analisarei criticamente as hipóteses mais importantes.

## 6.5.1. ANÁLISE CRÍTICA DA HIPÓTESE HISTÓRICO-CULTURAL

### 6.5.1.1. A HIPÓTESE HISTÓRICO-CULTURAL

Eis como SIMMONS (1970; 1978) sintetizou sua hipótese: "No Paleolítico, os seres humanos, como os outros mamíferos, apresentavam um declínio normal na atividade da lactase depois do desmame. Como caçadores e coletores, não tinham animais para ordenha e sua dieta não incluía leite animal. Se um indivíduo se afastasse do padrão normal e experimentasse persistência da atividade da lactase por toda a vida, não teria vantagem seletiva sobre seus companheiros. Com as origens da produção leiteira a situação mudou. Tal pessoa aberrante teria, sob condições particulares, desfrutado vantagem seletiva significativa. Esta vantagem ocorreria dentro de grupos, especialmente pastores ou semipastores, que vivessem sob condições nutricionais marginais e que consumissem substanciais quantias de leite. Sob as condições hipotetizadas, o absorvedor consumiria mais leite do que os malabsorvedores. Ele cresceria mais alto, forte e saudável. Ele seria mais capaz de cuidar e proteger a família. Com o tempo a absorção de lactose do adulto tornar-se-ia característica do seu grupo".

### 6.5.1.2. O CLIMA INTELECTUAL E O SUBSTRATO HISTÓRICO-IDEOLÓGICO.

Para refletir sobre a obra de um autor é indispensável situá-lo em seu ambiente científico, social e cultural.

A hipótese histórico-cultural foi formulada nos

Estados Unidos onde o consumo de leite é considerado uma tradição (CALLOWAY & CHENOWETH, 1973) e que há décadas exerce papel dominante nas relações entre as nações.

SIMOONS et al. (1977) reconheciam que: "na cultura ocidental é difícil ser objetivo a cerca do leite, por que sentimentos pró leite são profundamente enraizados, poderosos e difusos. Nossa apreciação pelo leite tem desde muito tempo encontrado expressão na literatura e na religião. No mundo moderno, a causa pelo leite como alimento tem como paladinos forças até agora irresistíveis: indivíduos, grupos e instituições".

Do histórico predomínio econômico, militar e cultural facilmente transbordam sentimentos de superioridade para outras áreas. Esta situação foi explicitada por BLOOM (1989): "... o senso de superioridade...do grupo americano branco anglo-saxão... deu ao país uma cultura dominante, com suas tradições, seus gostos..."

Adicionalmente, quando em 1970 SIMOONS publicou suas idéias, eram ainda muito vívidos os conceitos considerando a MLA como uma deficiência ligada a doenças.

Neste clima intelectual surgiu por "geração espontânea" a concepção da evolução de um estágio "primitivo" (MLA), associado às doenças e à desnutrição, predominante em povos subdesenvolvidos, freqüente em africanos e asiáticos, para outro, "superior" (PLA), prevalente nos países dominantes do planeta, oriundo em anglo-saxões e nórdicos, através de um processo que privilegia o mais forte, o mais apto, a seleção natural.

Este modo de pensar tem raízes profundas. GOBINEAU (apud DOBZHANSKY, 1968) preconcebeu o darwinismo social que proclamava a existência de uma raça biologicamente suprema, os nórdicos, enquanto Darwin ainda elaborava, em particular, suas teorias. Rapidamente tornou-se popular entre pessoas influentes falar de raças superiores e inferiores. Alguns reflexos sobre a literatura da lactase: "... o padrão oriental (MLA) é como aquele de quase todos mamíferos terrestres e o padrão ocidental (PLA) é extraordinariamente diferente... (SIMMONS, 1970)".

A popularidade do darwinismo social declinou na América e em toda parte na década de trinta. Entretanto, a sedutora cantilena dos sociólogos darwinistas permanece latente e esporadicamente transborda. Por exemplo, em 1953, DARLINGTON (apud DOBZHANSKY, 1968) declarava: "as raças imperiais e as classes governantes obtêm sua posição dominante da adequação de seu caráter genético às condições que encontram ou criam para si mesmas".

Deve-se ter em mente este substrato ideológico e histórico ao analisar os aspectos fundamentais da hipótese histórico-cultural.

#### 6.5.1.3. A APTIDÃO DARWINIANA NO CONTEXTO DA EVOLUÇÃO DA LACTASE. UM POUCO DE SEMÂNTICA NECESSÁRIA.

Na hipótese histórico-cultural o indivíduo com PLA nos é apresentado como o mais apto. Entretanto, qual é o exato sentido de mais apto no universo darwiniano? O termo aptidão tem recebido interpretações incorretas. Para DOBZHANSKY (1968), a aptidão darwiniana pode ser corretamente

mensurada apenas em termos de capacidade reprodutiva. O princípio orientador da aptidão darwiniana: "sede fecundos, multiplicai-vos e preenchei a terra". É indispensável distinguir claramente a aptidão darwiniana da "aptidão" como excelência na escala humana de valores. As duas não só não são idênticas como estão freqüentemente em oposição. De modo geral, uma alta aptidão darwiniana está relacionada com o aperfeiçoamento da harmonia entre o organismo e seu ambiente. Entretanto, a seleção natural não é um espírito benevolente a guiar a evolução para um sucesso certo. A alta aptidão de uma população é atingida muitas vezes às custas de alguns indivíduos mal adaptados, doentios e mesmo inteiramente inviáveis (DOBZHANSKY, 1968).

Assim, a aptidão no sentido evolutivo, não depende simplesmente da capacidade de sobreviver mas da capacidade de diferentes tipos genéticos transmitirem seus genes às gerações futuras. Por exemplo, uma variedade muito forte não ficará mais comum se for pouco fértil, não importa o quão seja vantajosa em outros aspectos (SHORROCKS, 1980; BRANDON, 1984).

Com isso em mente, fica claro que SIMMONS (1970,1978) enfatiza aspectos secundários no âmbito da aptidão darwiniana. Imagina o absorvedor mais alto, forte, saudável e vigoroso. Estes elementos não asseguram a certeza de contribuição genética para a próxima geração. A afirmação importante, formulada por Simoons, é que os indivíduos PLA se multiplicariam melhor. Infelizmente, o autor não faz nenhum esforço concreto em explicar porque isto ocorreria.

Possivelmente, baseia-se em imponderáveis "efeitos benéficos inespecíficos" do leite. Muito pouco, como pretendo demonstrar, para a suposta superioridade, em termos de aptidão darwiniana, do indivíduo com PLA.

#### 6.5.1.4. O PENSAMENTO TIPOLÓGICO VERSUS O PENSAMENTO POPULACIONAL

As premissas iniciais de McCracken (1971) apresentam um caráter absoluto, tipo tudo ou nada. Suas afirmações transmitem a noção de que todos os MLA têm sintomas desagradáveis ao consumirem leite. Contudo, atualmente está determinado que a MLA nem sempre resulta em intolerância à lactose ou ao leite (FIGUEROA *et al.*, 1971; EDITORIAL, 1979; FERGUSON, 1981). Na verdade, nos malabsorvedores a sensibilidade individual à lactose varia consideravelmente (GUDMAND-HØYER & SIMONY, 1977). Existem malabsorvedores que terão sintomas com doses tão pequenas quanto 3g de lactose, ao passo que outros só com doses tão elevadas quanto 96g de lactose ingeridas de uma só vez (BEDINE & BAYLESS, 1973).

Com o leite integral, 40% dos indivíduos com MLA toleram até 750 ml sem sintomas graves, enquanto que 25% toleram 1000 ml sem dificuldades (LISKER & AGUILAR, 1978). Se a quantia de leite que provocou os sintomas for fracionada em duas doses iguais apenas 9,3% terão sintomas graves (LISKER & AGUILAR, 1978). Um grupo de peruanos malabsorvedores mantinha-se sem sintomas com um consumo, em média, de 875 ml por dia de leite e, alguns, mesmo consumindo 2000 ml por dia (FIGUEROA *et al.*, 1971).

Outro ponto extremamente interessante foi focado no trabalho de CUATRECASAS *et al.* (1965) que relataram seu insucesso ao tentar aumentar a atividade da lactase fornecendo a sete indivíduos com MLA 150g de lactose por dia por três meses. Entretanto, estes malabsorvedores, após experimentarem considerável diarreia nos dias iniciais, dentro de 7 a 14 dias observaram o desaparecimento do sintoma. Também KRETCHMER (1971) descreveu um grupo de estudantes de medicina nigerianos, intolerantes à lactose na sua dieta, que foram submetidos a doses progressivamente maiores do dissacarídeo. Receberam inicialmente 5g de lactose e a quantia foi aumentada semanalmente até que aproximadamente 50 a 100g de lactose foram consumidas a cada dia. Este estudo foi continuado por um período de seis meses. Os estudantes toleraram esta grande quantia de lactose sem qualquer sintoma adverso, em contraste com suas prévias experiências clínicas. Apesar desse resultado, não se demonstrou aumento na atividade da lactase (KRETCHMER, 1971). Assim, apesar de a lactase não ser uma enzima induzível (GILAT *et al.*, 1974) a adaptação à lactose evidentemente ocorre nos seres humanos (CUATRECASAS *et al.*, 1965).

Os sintomas mais referidos na malabsorção de moderadas quantidades de carboidratos são distensão e flatulência (RAVICH & BAYLESS, 1983). Dificilmente, seria aceitável admitir que estes sintomas afetassem a capacidade reprodutiva dos primitivos malabsorvedores.

Além disso, esta hipótese negligencia o papel de genes associados estruturalmente ou funcionalmente. Não é

somente a quantidade de atividade da lactase que determina os sintomas. Fatores associados como a velocidade do esvaziamento gástrico (COOK *et al.*, 1973; WELSH & HALL, 1977; TRONCON *et al.*, 1983), o tempo do trânsito intestinal (LADAS *et al.*, 1982), a compensação do cólon (RAVICH & BAYLESS, 1983), a resposta secretória líquida a uma carga osmótica, a resposta intestinal motora a uma carga fluida aumentada (CHRISTOPHER & BAYLESS, 1971), são essenciais na conformação dos sintomas e não poderiam ser ignorados. Em resposta ao consumo de leite, pode ocorrer uma produção excessiva de prostaglandinas, envolvidas na mediação de aumentos anormais na motilidade e nas secreções intestinais e isto poderia contribuir para a variabilidade dos sintomas, tornando-os mais intensos em alguns casos (BUISSERET *et al.*, 1978; LIEB, 1978, 1980; ALUN JONES *et al.*, 1982).

Estas variações e as intrincadas combinações desses fatores asseguram que a seleção natural dificilmente atuaria simplesmente sobre a menor ou maior atividade da lactase, que geraria ou não sintomas de intolerância à lactose. Esta pretensão dos selecionistas, tendo em vista a complexa gênese do cortejo sintomatológico que pode acompanhar a condição, parece-me simplista. Acrescente-se que o limiar de tolerância não se correlaciona com a atividade residual da lactase jejunal (BEDINE & BAYLESS, 1973).

Os autores da hipótese histórico-cultural criaram através do PLA um tipo ideal, transformando os com MLA em sua antítese. Considero um erro de compreensão de uma das mais relevantes contribuições de Darwin ao pensamento científico.



Darwin introduziu na literatura científica o pensamento populacional contraposto ao prevalente em sua época, o pensamento tipológico.

MAYR (1984) expõe o conflito: "o pensamento tipológico origina-se em Platão. O eidos(idéia) de Platão é a codificação formal filosófica desta forma de pensar. Existiria um número limitado de "idéias"(tipos) invariáveis formando a base da variabilidade observada, com o tipo sendo a única coisa fixa e real. Assim, a variabilidade observada não tem mais realidade que as sombras de um objeto na parede de uma caverna, afirmava Platão na sua alegoria."

Os princípios do pensamento populacional são diametralmente opostos aos do tipológico. O populacionista enfatiza a singularidade de tudo no mundo orgânico. Todos os organismos são compostos de características únicas e descritos coletivamente em termos estatísticos. As conclusões fundamentais do pensador populacional e do tipologista são precisamente o oposto. Para o tipologista, o tipo (eidos) é real e a variação uma ilusão, enquanto para o populacionista o tipo (média) é uma abstração e somente a variação é real. Não existem dois modos de ver a natureza mais diferentes (MAYR, 1984).

Continua MAYR(1984): "Para o tipologista tudo na natureza é bom ou mau, útil ou prejudicial. A seleção natural é um fenômeno tudo ou nada. Cada novo tipo é submetido a um teste de rastreamento e será conservado ou, mais provavelmente, rejeitado. Evolução é a preservação dos tipos superiores e a rejeição dos inferiores. Entretanto, pode ser

demonstrado um tanto facilmente, em qualquer análise minuciosa, que a seleção natural não opera neste estilo descrito pelo tipologista."

O populacionista, com uma visão estatística, não interpreta a seleção natural como um fenômeno tudo ou nada. Cada indivíduo tem milhares ou dezenas de milhares de características e num dado conjunto de condições ele pode ser seletivamente superior ou inferior em comparação com a média da população. Quanto mais traços superiores tem um indivíduo, maior a probabilidade que ele não somente sobreviva mas também se reproduza. Todavia isto é meramente uma probabilidade, porque sob certas condições ambientais e circunstâncias temporárias até mesmo um indivíduo superior pode fracassar em sobreviver ou reproduzir-se (MAYR, 1984).

Procurei identificar as bases filosóficas da hipótese histórico-cultural. A conclusão pareceu-me clara. A hipótese criou a "idéia" de um tipo superior, mais forte, alto, saudável, com seu caráter bom e útil de PLA. Ele ultrapassou o teste de rastreamento e foi conservado. Opôs-lhe a "idéia" do tipo inferior, com o seu caráter prejudicial de MLA. Sucumbiu ao teste de rastreamento e foi rejeitado. O conceito é nitidamente tipo tudo ou nada. A evolução é a preservação do tipo superior (PLA) e a rejeição do inferior (MLA). Claramente um pensamento tipológico. O mesmo pensamento tipológico que Darwin pensara ter sepultado.

Assim sendo, o modelo proposto pela hipótese histórico-cultural repousa em bases filosóficas equivocadas.

## 6.5.2. AS IMPLICAÇÕES NUTRICIONAIS DECORRENTES DA HIPÓTESE HISTÓRICO-CULTURAL

### 6.5.2.1. AS BENESSES NUTRICIONAIS DO LEITE

Na diferença de aptidão entre o PLA e o MLA, está sugerida uma vantagem nutricional. SIMOONS (1973) afirmava: "adultos com grandes quantias de lactase intestinal...seriam melhor nutridos e mais saudáveis...".

Entretanto, numa análise mais minuciosa, esta conjetura se mantém?

Na malabsorção congênita de lactose não existem dúvidas de que o recém-nascido está colocado em desvantagem nutricional (SIMOONS *et al.*, 1977; SAVILAHTI *et al.*, 1983).

A associação entre desnutrição, parasitoses e diarréia com a deficiência de lactase primária ou secundária também pode ser funesta. Poderá ocorrer a perpetuação da diarréia e da desnutrição, se continuar a ingestão de lactose (HOLZEL *et al.*, 1959; BRUETON *et al.*, 1976). Crianças desnutridas, com malabsorção de lactose, que adquirem gastroenterites, podem ter enterocolite necrotizante (BOOK *et al.*, 1976) e/ou pneumatose intestinal (COELLD-RAMIREZ *et al.*, 1968) que são quadros graves, em geral fatais (SEVÁ-PEREIRA *et al.*, 1974 a,b). Deste modo, em crianças desnutridas e com diarréia, a prescrição deve ser isenta de lactose (BOWIE *et al.*, 1963; BOOK *et al.*, 1976; IFEKWUNIGWE, 1975; McLEAN *et al.*, 1980).

KERN *et al.* (1963) estudaram um paciente com 22 anos e intolerância ao leite. Após maciça ressecção do intestino delgado teve aumento dos sintomas e da esteatorréia. A

ingestão de lactose aumentava a perda da gordura fecal.

Estes dados são impressionantes. Todavia, referem-se a crianças desnutridas, com parasitoses, diarréia e malabsorção de lactose ou a enfermos adultos. Nestes seres humanos transita a deficiência secundária de lactase.

#### 6.5.2.1.1. A FALÁCIA DO SADIO E DO ENFERMO NA MLA

A superposição de sadios e enfermos, deficiência secundária e MLA deve ser desfeita. Para análise da diferença adaptativa entre o MLA e o PLA, deve ser eleito o sadio. A enfermidade obscurece diferenças e semelhanças e altera as reações de ambos os fenótipos. Sadios e enfermos reagem diferentemente. Animais desnutridos expostos à lactose mostraram uma reforçada perda de DNA, proteína e sódio para a luz intestinal, quando comparados aos controles bem nutridos (LIFSHITZ *et al.*, 1985).

Alguns autores (ELLIOT *et al.*, 1973; SIMOONS *et al.*, 1977) consideraram que haveria uma perda óbvia das calorias dos carboidratos mesmo quando o consumo de leite por indivíduos com malabsorção de lactose não provocasse diarréia franca. ANTONEN *et al.* (1971) chegaram a hipotetizar que ocorreria malabsorção de todos os nutrientes.

O refluxo da idéia de conseqüências nutricionais desastrosas para o MLA fica marcado em SIMOONS *et al.* (1977). Apesar de considerarem como aumentada a perda de calorias nas fezes, após a ingestão de lactose em indivíduos sadios com malabsorção de lactose, não acreditavam em conseqüências para

a maioria dos americanos. Anteriormente, COOK(1968) e DUCHIER(1974) já haviam concluído que a lactose não comprometia o estado geral de adultos com MLA.

Quando adultos sadios com MLA recebem o dissacarídeo, a excreção fecal de gordura permanece normal(RINGROSE et al., 1972; CALLOWAY & CHENOWETH, 1973). Diferentemente, pareceria que indivíduos com MLA que foram submetidos à cirurgia gástrica ou a ressecções do intestino delgado estariam mais sujeitos a desenvolver esteatorréia induzida pela lactose (RINGROSE et al., 1972).

CALLOWAY & CHENOWETH (1973) não encontraram azotorréia quando adultos com MLA ingeriram leite e, assim, não ocorreram alterações no balanço de nitrogênio. LEICHTER (1981, apud SCRIMSHAW & MURRAY, 1988) mediu o efeito da lactose na absorção de proteínas em adultos MLA ou PLA e não encontraram diferenças significativas.

DEBONGNIE et al. (1979) concluíram que, à parte a absorção diminuída de lactose, as conseqüências nutricionais da MLA são insignificantes. Em relação à lactose encontraram 1 a 2% do dissacarídeo ingerido no íleo de absorvedores e 35 a 50% em dois indivíduos com MLA. Entretanto, dois outros com MLA registraram tão somente 0 (zero) e 7% de lactose recuperada no íleo. Além disso, como demonstrarei a seguir, a presença de carboidrato no íleo não significa sua perda inevitável, pois existe a possibilidade de ser utilizado pelo organismo depois de ser submetido à fermentação bacteriana no cólon (BOND et al., 1980).

#### 6.5.2.1.2. O PAPEL DO INTESTINO GROSSO

O intestino grosso desempenha um papel pouco reconhecido, mas importante, na recuperação para a economia dos carboidratos não absorvidos no intestino delgado (BOND et al., 1980).

A lactose no cólon torna-se disponível para o corpo através da fermentação bacteriana e absorção dos ácidos graxos voláteis (AGV) gerados: acetato, propionato e butirato (BOND & LEVITT, 1976; BOND et al., 1980) e existem recentes evidências de efeitos benéficos dos AGV (FLEMING & ARCE, 1986).

O butirato é mais consumido que glicose e cetonas como energia para as células epiteliais do cólon e, assim, contribui para a manutenção da higidez da mucosa do órgão (FLEMING & ARCE, 1986). Ele tem efeitos reguladores nos ácidos nucléicos das células do cólon (KRUH, 1982; SMITH, 1986).

Após absorção e subsequente captação hepática o acetato e o butirato atuam como precursores da acetil-CoA e são substratos para produção de energia, lipogênese citosólica e cetogênese. O propionato atua como efetor para gluconeogênese (FLEMING & ARCE, 1986). O acetato é incorporado em fosfolipídeos, triglicerídeos e colesterol (LATYMER & WOODLEY, 1983) e metabolizado pelo músculo (KNOWLES et al., 1974; SKUTCHES et al., 1979). A energia fornecida pelos AGV dura longos períodos, se comparados à glicose. Deste modo, podem constituir importante fonte de energia quando a glicemia declina entre as refeições (FLEMING & ARCE, 1986).

A absorção dos AGV estimula a absorção de  $\text{Na}^+$  e água (RUPPIN et al., 1980; ROEDIGER & MOORE, 1981) e, assim, representa uma grande contribuição para a homeostase de água e sal no cólon.

Os AGV inibem bactérias patogênicas, contribuindo para evitar a colonização intestinal. Este efeito parece depender do pH do ambiente (FLEMING & ARCE, 1986). Este ambiente intestinal ácido, inibidor de crescimento de bactérias enteropatogênicas, observado no MLA consumidor de leite, ao representar um obstáculo para infecções intestinais bacterianas significaria vantagem evolutiva.

SAUNDERS & WIGGINS (1981) sugeriram que no homem a degradação bacteriana de carboidratos está entre 20 e 50g os AGV e, assim, os AGV representam uma importante contribuição fisiológica para a saúde da mucosa do cólon e para suprimento de energia ao hospedeiro (FLEMING & ARCE, 1986).

Estudos em prematuros humanos apoiam estas idéias. Eles crescem bem e geralmente não têm diarreia quando alimentados com leite humano ou fórmulas contendo somente lactose. Eles têm mínima excreção fecal de energia de carboidratos, se alimentados com fórmulas com a lactose (KIEN et al., 1982). Assim, a lactose é assimilada nos prematuros, apesar de terem uma digestão deficiente do dissacarídeo no intestino delgado. A hipótese para explicar esse aparente paradoxo foi: carboidratos atingindo o cólon são, virtualmente, completamente fermentados com eficiente absorção

dos AGV (CHILES et al., 1979; McLEAN & FINK, 1980; KIEN et al., 1982). KIEN et al. (1987) evidenciaram um ecossistema bacteriano nutricionalmente significativo no cólon de prematuros. Os autores encontraram evidências de uma grande fermentação no cólon e que aumentava proporcionalmente ao incremento no consumo de fórmula com lactose. Nenhum dos prematuros teve diarreia ou vômitos com as fórmulas com lactose. Assim, este ecossistema bacteriano, concluem os autores, pode ser crítico para o balanço energético e para a prevenção da diarreia osmótica nos prematuros alimentados com lactose (KIEN et al., 1987).

Desse modo, na discussão das repercussões nutricionais e clínicas da MLA, o intestino grosso foi negligenciado, falsamente reforçando a aparência da desvantagem do MLA.

Resumindo, acompanho as conclusões de SCRIMSHAW & MURRAY (1988): "a MLA não exerce efeitos adversos na absorção e utilização de proteínas, vitaminas e outros nutrientes essenciais do leite."

Deduz-se que uma vantagem seletiva do PLA sobre o MLA baseada em vantagens nutricionais genéricas apresenta-se como improvável.

#### 6.5.2.2. OS DÉFICITS NUTRICIONAIS DO LEITE DE VACA

Na argumentação da hipótese histórico-cultural estão as seguintes afirmações: "...para quem o leite forneceu os nutrientes essenciais que não podiam ser prontamente obtidos em outros alimentos disponíveis" (JOHNSON et al., 1974); SIMOONS (1973): "...outros alimentos em quantidade e qualidade



inadequadas em proteína e talvez em outros nutrientes"; McCracken (1971): "... numa sociedade pré-industrial na qual uma grande variedade de alimentos não está disponível..."; SIMMONS (1978): "...grupos...sob condições nutricionais marginais...". Para FLATZ & ROTTHAUWE (1977) a hipótese histórico-cultural seria válida em condições ambientes extremas. FLATZ (1987) usou "dependência do leite" para as condições assumidas.

Para a assimilação dos argumentos que exporei é necessário concebê-los rigorosamente na situação criada pela hipótese:

"Uma população em condições ambientes extremas e condições nutricionais marginais, sem obter nutrientes essenciais em outros alimentos, os quais estariam em quantidade e qualidade inadequadas, e, por disporem de grande volume de leite, ficaram tão subordinados a esta fonte nutricional que se tornaram dependentes do leite."

Estas condições teriam se mantido, sempre segundo a hipótese, por séculos e mesmo milênios. CAVALLI-SFORZA (1973) calculou cerca de 400 gerações.

Obviamente, essa hipótese visava as generosas quantias de proteínas, lipídeos, carboidratos, cálcio, riboflavina, fósforo e vitamina B<sub>12</sub> que o leite possui.

Destaco que considero inverossímil a possibilidade de uma população de seres humanos permanecer dentro dos limites estabelecidos pela hipótese histórico-cultural, por

dez mil anos, sem que buscasse outras alternativas na luta pela sobrevivência.

Mantendo-me dentro dos parâmetros engendrados pela hipótese, na minha opinião fictícios, numa abordagem diametralmente oposta analisarei as deficiências nutricionais que uma população dependente do leite estaria submetida. Adicionalmente, existem interferências com a disponibilidade de alguns nutrientes pela presença de outros elementos no leite.

Esta concepção inspirou-se em STRAIN (1988). Ele relacionou a deficiência dietética de cobre com a cardiopatia isquêmica. Isso poderia explicar a associação do consumo de leite com a doença isquêmica cardíaca em estudos epidemiológicos (SEGALL, 1980; SEELY, 1982; LEMBER & TAMM, 1988), já que o leite é pobre em cobre. Além disso, a lactose afetaria a disponibilidade do cobre tanto no leite como na dieta geral (STRAIN, 1988). Muito estimulante foi a Tabela 5.9. apresentada por STRAIN (1988) que aponta diversas carências nutricionais do leite.

A qualidade nutricional de um alimento pode ser expressa em termos do seu conteúdo de nutrientes e energia, cada um relacionado à Cota Dietética Recomendada (C.D.R.). Este conceito é chamado de densidade nutricional:

$$\text{Densidade Nutricional} = \frac{\text{Nutriente em } 100\text{g} \times \text{C.D.R. de energia}}{\text{C.D.R. do nutriente} \times \text{Energia em } 100\text{g}}$$

Tabela 5.9 Densidade nutricional de elementos no leite de vaca integral

NUTRIENTES	DENS. NUTR.	NUTRIENTES	DENS. NUTR.
Cálcio	5,54	Vitamina C	0,92
Riboflavina	5,01	Zinco	0,86
Fósforo	4,38	Vitamina B <sub>6</sub>	0,67
Vitamina B <sub>12</sub>	3,65	Ácido Fólico	0,46
Niacina	1,98	Sódio	0,37
Pantotenato	1,29	Vitamina E	0,31
Magnésio	1,27	Cobre	0,30
Tiamina	1,23	Biotina	0,25
Retinol	1,13	Ferro	0,18
Potássio	1,11	Vitamina D	0,16

Fonte: STRAIN, 1988.

Uma densidade nutricional menor que 1,0 indica que o alimento não contém quantias adequadas deste nutriente para a grande maioria das pessoas. Assim, se o alimento compõe uma apreciável parte da ingestão total energética, então é uma fonte muito pobre de diversos nutrientes (STRAIN, 1988).

Nas condições concebidas pela hipótese histórico-cultural, com o leite compondo a maciça maioria da ingestão energética, por longos períodos, desenvolver-se-iam diversas carências nutricionais graves.

Mesmo para as crianças, para quem o leite é reconhecidamente o melhor alimento, a partir dos seis meses de idade a alimentação exclusiva com o leite materno, que é biologicamente superior ao leite de vaca, contém energia e nutrientes insuficientes (EDITORIAL, 1987b).

### 6.5.2.2.1. O FERRO

O consumo de leite bovino durante o primeiro ano de vida ocasiona anemia por deficiência de ferro e o baixo conteúdo de ferro do leite é o fator primário responsável (TUNNESSEN & OSKI, 1987). A densidade nutricional do ferro no leite é uma das piores (STRAIN, 1988). O leite de vaca contém 1 mg/l de ferro (RIELLA, 1985) com uma biodisponibilidade de somente 5% a 10% (OSKI, 1985). Em adição, o leite bovino parece diminuir a absorção do ferro de outros alimentos (OSKI, 1985). DINE (1980) verificou que crianças com deficiência de ferro consumiam mais de 946 ml de leite bovino por dia e sugeriu que os pais deveriam ser orientados a restringir o consumo do leite de vaca dos seus filhos como meio para evitar a anemia. O leite de vaca induz à perda entérica de sangue (WILSON et al., 1974) e a quantidade de sangramento parece relacionar-se à quantidade de leite consumido.

A C.D.R. de ferro varia de 10 mg/dia no lactente até um máximo de 18 mg/dia em jovens do sexo masculino com 15 a 18 anos (RIELLA, 1985). Se o ferro fosse integralmente aproveitado o indivíduo necessitaria de 10 a 18 l/dia de leite para alcançar sua cota.

Atualmente, sabe-se que a anemia por deficiência de ferro está associada a retardamento psicomotor (EDITORIAL, 1987c; WALTER, 1989; LOZOFF, 1989; SESHADRI & GOPALDAS, 1989; SOEWONDO et al., 1989). As mudanças comportamentais pela deficiência de ferro são: letargia, apatia, fadiga, falta de concentração, hipoatividade e, algumas vezes, QI diminuído (YEHUDA & YUDIM, 1989).

Desse modo, os grupos que vivessem dentro dos limites estabelecidos pela hipótese seriam cronicamente anêmicos e com significantes problemas mentais e motores, letárgicos, apáticos e desanimados.

Adicionalmente, em 1969, HOFFBRAND & BROITMAN observaram que a deficiência crônica de ferro pode causar redução da atividade das dissacaridases em filhotes de cães. SRIRATANABAN & THAYER (1971) observaram que ratos com deficiência de ferro tiveram atividade das dissacaridases inferiores aos controles .

LANZKOWSKY et al. (1981) encontraram redução significativa na atividade da lactase, em crianças com média de 14,9 meses, secundária à carência dietética de ferro. Eram bem nutridas e alimentadas predominantemente com leite de vaca. A reposição com o ferro restaurou os níveis altos de atividade da lactase. Os autores acreditam que a anemia ferropriva provoque um prejuízo funcional na região da borda em escova e que, se a deficiência de ferro continuar, poderão aparecer mudanças estruturais na mucosa intestinal.

Assim, mesmo aceitando a premissa da superioridade da persistência da atividade da lactase do adulto, a deficiência de ferro conduziria a uma diminuição da atividade da enzima. Obviamente, uma eventual superioridade ficaria anulada ou diminuída.

#### 6.5.2.2.2. O ZINCO

O zinco tem um papel fundamental na expressão do potencial genético. Mais de 200 enzimas são metaloenzimas do zinco (SANDSTEAD, 1985).

A densidade nutricional do zinco no leite bovino é insuficiente para a maioria das pessoas (STRAIN, 1988). Como o leite de vaca tem cerca de 4 mg/l de zinco (SANDSTROM et al., 1983), se fosse 100% absorvido, o indivíduo com 11 anos ou mais necessitaria quase 4 litros, as gestantes, 5 litros e as lactantes, 6 litros de leite para atingirem a sua C.D.R.. Entretanto, nos alimentos, a biodisponibilidade do zinco varia de 14% a 69% (SOLOMONS, 1982).

O zinco do leite de vaca é menos absorvido do que o do leite humano (SANDSTROM et al., 1983). Em humanos a absorção do zinco é inibida pelo leite (PECOUD et al., 1975; FLANAGAN et al., 1985; WOOD & HANSEN, 1988). PECOUD et al. (1975) verificaram que 200 ml de leite e 50g de queijo inibiram completamente a absorção deste mineral em dose equivalente ao conteúdo de zinco em 14 litros de leite. A ligação do zinco à caseína no leite da vaca reduziria a biodisponibilidade do zinco (BLAKEBROUGH et al., 1983; EDITORIAL, 1986).

Assim, um grupo nas condições estabelecidas por esta hipótese teria deficiência crônica de zinco.

A deficiência de zinco causa: menor crescimento, cicatrização deficiente, lesões neurológicas, função imunológica deprimida, anormalidades fetais, hipogonadismo (SANDSTEAD, 1985; HENDRICKS & WALKER, 1988), lesão testicular, degeneração de epitélio germinal e redução da espermatogênese (ROOT et al., 1979; MASON et al., 1982; REEVES & O'DELL, 1988). Mães com zinco baixo durante a gestação tiveram mais complicações no parto e os filhos incidência maior de

malformações (SAY et al., 1969; JAMESON, 1976; MUKHERJEE et al. 1984).

Os problemas relatados dificultariam a vantagem seletiva, em termos de maior número de descendentes, que o PLA dependente do leite tivesse.

#### 6.5.2.2.3. O COBRE

O cobre é um nutriente essencial (SANDSTEAD, 1982). Manifestações da deficiência de cobre: anemia, neutropenia, alterações ósseas, desmielinização do sistema nervoso central, morte súbita devido à ruptura de grande artéria diarréia e falha reprodutiva com abortos (HELLER et al., 1978; EDITORIAL, 1987a). CORDANO et al. 1964,1966) relataram deficiência de cobre que causou neutropenia e anemia em lactentes marasmáticos que estavam se recuperando com dieta pobre em cobre e rica em calorias à base de leite.

O leite é muito pobre em cobre (STRAIN, 1988) e a lactose pode ter um efeito ainda maior do que aquele reconhecido em outros açúcares em induzir deficiência de cobre(O'DELL & PRDHASKA, 1983; apud STRAIN, 1988).

Mesmo atualmente, com as opções alimentares disponíveis, muitos jovens americanos revelam um consumo de cobre inferior à C.D.R.(SINGH et al., 1989). Se isto ocorre em nossos dias mais facilmente aconteceria em tempos primitivos, sob as duras condições imaginadas na hipótese histórico-cultural.

Neste contexto, um grupo PLA dependente do leite poderia desenvolver deficiência crônica de cobre. Além dos problemas clínicos, as dificuldades reprodutivas com abortos diminuiriam seu sucesso em transmitir para as gerações seguintes seus genes.

#### 6.5.2.2.4. O ÁCIDO FÓLICO

Segundo STRAIN (1988) a densidade nutricional do ácido fólico no leite é insatisfatória. Na gravidez aumentam as necessidades diárias de folato em cinco a dez vezes. A presença de fetos múltiplos, dieta deficiente, infecção e lactação aumentam ainda mais as necessidades. As reservas de folato são pequenas e a deficiência instala-se rapidamente nas pessoas com dieta inadequada. Além da anemia megaloblástica, existe associação entre deficiência intensa de folato e complicações da gestação como hemorragias, aborto espontâneo e embriopatologia (BECK, 1984).

De acordo com JOHNSON (1983) o teor dessa vitamina no leite fresco é de 59  $\mu$ g/l. Segundo a C.D.R. (RIELLA, 1985), um adulto necessitaria consumir, considerando um aproveitamento de 100%, aproximadamente 6,5 litros de leite por dia e uma gestante, 13 litros por dia.

Desse modo, um grupo PLA que fosse dependente do leite, segundo as condições estabelecidas pela hipótese histórico-cultural, desenvolveria carência crônica de ácido fólico, particularmente no período crítico da gestação.

#### 6.5.2.2.5. AS OUTRAS DEFICIÊNCIAS

A partir da Tabela 5.9. (pág.66) pode-se depreender a possibilidade de outras deficiências nutricionais. Destaco a



possível carência das vitaminas C, E e B<sub>4</sub>.

Destaque-se que a possibilidade lógica da obtenção destes nutrientes em outras fontes não encontra boa acolhida dentro dos limites desta hipótese que destaca inflexivelmente a inadequação de outras fontes alimentares e a dependência do leite.

Este somatório pluricarencial dificilmente geraria grupos fortes, saudáveis e prolíferos como pretendiam os autores da hipótese histórico-cultural. A dependência tão acentuada de uma fonte alimentar colocaria estes grupos numa situação delicada. Qualquer problema com os seus rebanhos os deixaria numa gravíssima crise alimentar. Um grupo com tais e tantos problemas tornar-se-ia presa fácil para seus inimigos naturais, tanto animais como outros seres humanos.

Acredito que, apesar de representar um esforço muito interessante e profundo, a hipótese histórico-cultural sofre de problemas desde sua origem passando por dificuldades de concepção filosófica e de estruturação. Assim, termina por se revelar pouco sólida a uma análise cuidadosa. A própria situação peculiar de dificuldades nutricionais e de dependência do leite, indispensável pela hipótese, sob inspeção detalhada transforma em armadilha as suas pretensões. Desse modo, a hipótese histórico-cultural não parece plenamente adequada para explicar a evolução do polimorfismo da atividade da lactase.

### 6.5.3. ANÁLISE CRÍTICA DA HIPÓTESE DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO

FLATZ & ROTTHAUWE (1973) sugeriram que a alta proporção de PLA, nas populações do noroeste da Europa, resultou de uma vantagem seletiva específica, devido a um reforço da absorção intestinal de cálcio induzido pela lactose, nestes indivíduos, num ambiente com pouca radiação ultravioleta e pequeno suprimento dietético de vitamina D. A hipótese foi posteriormente refinada (FLATZ & ROTTHAUWE, 1977; FLATZ, 1987):

"1) A população do Noroeste da Europa vive em condições ambientes únicas. As condições climáticas provavelmente prevaleceram por todo o período pós-glacial.

2) A pequena radiação solar, devido à localização geográfica e as condições climáticas, causaram falta de produção cutânea do colecalciferol. O suprimento nutricional de vitamina D era pequeno. Como consequência, o raquitismo e a osteomalácia eram comuns. Devido à tetania, infecções e deformidades pélvicas, o raquitismo e a osteomalácia foram fatores seletivos potentes.

3) A população adaptou-se às condições ambientes de muitos modos, sendo a mais importante a extrema despigmentação da pele.

4) Se o raquitismo e a osteomalácia são fatores seletivos, genes cujas ações prevenissem ou aliviassem estas condições seriam favorecidos pela seleção natural nas condições ambientes do Noroeste da Europa.

5) A lactose é um estimulante da absorção de cálcio,

e o leite contém grande quantidade de cálcio e lactose. Se o estímulo da absorção de cálcio do leite em pessoas com PLA for mais forte do que naqueles com MLA, então teria ocorrido seleção em favor do PLA."

A análise desta hipótese será desdobrada em quatro secções: 1. A lactose aumenta a absorção de cálcio? Secção 6.5.3.1.

2. A lactose efetivamente previne a osteomalácia e o raquitismo? A lactose substitui a vitamina D? Secção 6.5.3.2.

3. Qual a correlação entre as conseqüências da despigmentação cutânea e os efeitos da lactose? Secção 6.5.3.3.

4. E o ponto fundamental: em pessoas com PLA o estímulo do leite na absorção de cálcio é maior que naqueles com MLA? Secção 6.5.3.4.

#### 6.5.3.1.0 ESTÍMULO À ABSORÇÃO DE CÁLCIO PELA LACTOSE

Os efeitos da lactose na absorção de cálcio são conflitantes (GRIESSEN et al., 1989). A lactose teve efeito benéfico em experimentos com animais (WASSERMANN & LENGEMANN, 1960; CHANG & HEGSTED, 1964; EVANS & ALI, 1967; ARMBRECHT & WASSERMANN, 1976) mas não em todos (URBAN & PENA, 1977). Significativamente, GHISHAN et al. (1982) verificaram em ratos amamentados que a lactose não estimulou a absorção intestinal de cálcio. Diferentemente, em ratos após o desmame, adolescentes, isto ocorreu. GHISHAN et al. (1982) sugerem que o estímulo à absorção de cálcio, nos ratos adolescentes, seria relacionado à prolongada presença da lactose na luz intestinal, secundária ao declínio da atividade da lactase.

Nos ratos em amamentação, a alta atividade da lactase resultou em rápida hidrólise da lactose produzindo glicose e galactose que não demonstraram efeito na absorção mineral em ratos (BUSHNELL & DeLUCA, 1981).

Em mulheres na pós-menopausa, um dos produtos da hidrólise da lactose, a glicose, não aumentou a absorção de cálcio (FRANCIS et al., 1986). Todavia, outros observaram este estímulo (NORMAN et al., 1980; WOOD et al., 1987). Em parte, essas discrepâncias são explicadas por diferentes doses de glicose, pois ZHENG et al. (1985) demonstraram que seu efeito depende da dose.

Em síntese, a lactose parece aumentar a absorção intestinal de cálcio, apesar de a literatura não ser unânime nessa conclusão. Assim, nesse ponto específico, FLATZ, aparentemente, está no caminho correto. Entretanto, o trabalho de GHISHAN et al. (1982), comentado acima, introduz a interessante contradição do estímulo exercido pela lactose na absorção do cálcio ocorrer somente nos indivíduos com MLA e não nos absorvedores. Esse é o primeiro sinal das dificuldades que a hipótese da absorção de cálcio enfrenta para se sustentar.

#### 6.5.3.2. PODE A LACTOSE SUBSTITUIR A VITAMINA D NA PREVENÇÃO DO RAQUITISMO E DA OSTEOMALÁCIA ?

Esta questão nasce da formulação essencial desta hipótese : "a vantagem conferida pelo gene da PLA repousa numa melhora da absorção do cálcio pelos absorvedores; isto, por

sua vez, PREVINE raquitismo e osteomalácia " (FLATZ & ROTTHAUWE, 1973). Ao ler FLATZ (1987) fica-se com a impressão que, resolvido o problema da absorção do cálcio, está resolvido o raquitismo e a osteomalácia. Em 1977, FLATZ conclui que "a lactose pode substituir a vitamina D em restaurar o equilíbrio do cálcio no raquitismo".

Entretanto, a substituição da vitamina D pela lactose não é tão simples assim. Na verdade, a vitamina D faz parte de um sistema complexo. Isto ficou claro quando, em 1969, DeLUCA demonstrou que a vitamina D é convertida a diversos metabólitos. Assim, de fato, esta vitamina atua como um pró-hormônio precursor para uma família de agentes biologicamente ativos (BIKLE, 1983) e destes a 1,25-dihidroxitamina  $D_3$  ( $1,25(OH)_2D_3$ ) é a forma fisiologicamente ativa do hormônio (PITT, 1988).

Como evidenciarei, além de regular o transporte intestinal de cálcio (BIKLE et al., 1981) a vitamina D executa várias outras ações fisiológicas.

De início, é importante esclarecer a distinção feita por RASMUSSEN et al. (1974) entre: 1) a homeostase extra-óssea do cálcio e do fósforo e 2) a homeostase do esqueleto. A homeostase extra-óssea requer a mediação pela  $1,25(OH)_2D_3$ , paratormônio e calcitonina que interagem nos ossos, rins e intestino (PITT, 1988). A homeostase do esqueleto exige a participação da  $1,25$ -dihidroxitamina  $D_3$  tanto isoladamente como, especialmente, em interação com

outros hormônios (RASMUSSEN et al., 1963;1974; MORII & DeLUCA, 1967; DeLUCA, 1973; GARABEDIAN et al., 1974; ; HUFFER, 1988). Conseqüentemente, a vitamina D é essencial para a adequada maturação e deposição de mineral no osso (PITT, 1988).

Desse modo, pretender que a lactose substitua a vitamina D, a ponto de prevenir a osteomalácia e o raquitismo, é superestimar o potencial do dissacarídeo. Pode-se aceitar participação na homeostase extra-óssea do cálcio, através de aumento na absorção intestinal de cálcio, mas isto é apenas parte do problema. Ignora a ação direta da vitamina D no osso, na homeostase do esqueleto, etapa indispensável e que a lactose não pode desempenhar.

Sem dúvida que alguns autores consideram a manutenção dos níveis séricos do cálcio a principal atuação da vitamina D na mineralização (DeLUCA, 1973; HAUSSLER et al.,1976; DMDAHL & DeLUCA, 1973). Se o estímulo à absorção de cálcio exercido pela lactose mantivesse os níveis séricos do mineral e, somente isso, fosse suficiente para prevenir o raquitismo e a osteomalácia, então a hipótese de FLATZ ganharia algum apoio.

No entanto, a experiência clínica mostra correlação pobre entre as concentrações séricas de cálcio e a gravidade do raquitismo e da osteomalácia (JAWORSKI, 1972; RASMUSSEN et al., 1974). A administração da vitamina D nestas condições resulta numa resposta positiva da mineralização óssea, a qual

precede a correção dos níveis séricos de cálcio (JAWORSKI, 1972; RASMUSSEN et al., 1974). Os estudos clínicos de EASTWOOD et al. (1976) relataram estimulação da calcificação pela vitamina D sem mudanças nos níveis plasmáticos do cálcio. EASTWOOD et al. (1974) afirmaram que a administração de cálcio para pacientes com deficiência de vitamina D produziu mineralização anormal.

Adicionalmente, diversos trabalhos destacam a ação direta da vitamina D nas células ósseas e na matriz durante a mineralização (CANAS et al., 1969; WEBER et al., 1971; TANAKA & DeLUCA, 1974; BORIS et al., 1978; PRICE & BAUKOL, 1980; NARBAITZ et al., 1983; HUFFER, 1988) .

Assim, muitas evidências assinalam um papel mais complexo da vitamina D do que simplesmente o estímulo à absorção de cálcio. Esta constatação novamente prejudica a hipótese da absorção de cálcio.

Acrescente-se que existem outras ações da vitamina D fora do alcance potencial benéfico exercido pela lactose. Ela é necessária para a reprodução normal em ratos (KWIEDCINSKI et al., 1989) e em ratas (HALLORAN & DeLUCA, 1979; 1980) e exerce diversos efeitos na função imunológica (LORENTE et al., 1976; BAR-SHAVIT et al., 1981; AMENTO, 1987; WIENTROUB et al., 1989).

Em resumo, a obtenção da homeostase extra-óssea e esquelética do cálcio por meios estritamente dietéticos, sem a vitamina D, contando apenas com o estímulo da lactose seria improvável, pois, como foi visto, o papel da vitamina D na prevenção do raquitismo e osteomalácia é múltiplo e complexo.

Assim sendo, o potencial da lactose em substituí-lo seria precário, já que o dissacarídeo apenas poderia atuar numa das etapas do processo.

Finalizando, considero esclarecedor, pela óptica histórica, o editorial de NORDIN (1988): "...após a identificação da vitamina D seguiu-se a descoberta de que ela regulava a absorção do cálcio. Infelizmente, essa última observação, combinada com o conhecido baixo conteúdo de cálcio do osso raquítico, levou à suposição que o raquitismo fosse, simplesmente, uma forma de deficiência de cálcio. Na década de 50, demonstrou-se que a ação da vitamina D em sustentar o nível plasmático do cálcio era distinta do seu efeito na absorção do cálcio. Tornou-se possível diferenciar entre os efeitos das deficiências de cálcio e de vitamina D. Esta análise confirmou a observação presciente de alguns autores na década de 20 de que, em animais experimentais, a deficiência de cálcio causava osteoporose e a deficiência de vitamina D raquitismo e osteomalácia."

#### 6.5.3.3. A CORRELAÇÃO ENTRE A DESPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA E A LACTOSE

Frente ao problema da carência de vitamina D, a população do Noroeste da Europa adaptou-se às condições ambientes pela seleção a favor dos indivíduos com extrema despigmentação da pele e seus anexos (FLATZ, 1987).



LOOMIS (1967) cita BECKMEIER, o qual, em 1958, estimou que um centímetro quadrado de pele branca poderia sintetizar até 18 UI de vitamina D em três horas. Essa taxa seria suficiente para as crianças do Norte da Europa que diariamente não têm mais que suas faces expostas ao sol.

Os primeiros hominídeos eram profundamente pigmentados e recobertos de pelos. Sua expansão migratória rumo ao norte teria sido interrompida próxima ao Mediterrâneo devido à progressiva tendência das crianças com pele escura para desenvolver o raquitismo (LOOMIS, 1967).

A cor da pele é um caráter herdado por um sistema poligênico cuja expressão fenotípica é modificada dentro de certos limites pelas interações ambientes. Por outro lado, mutações gênicas nesse sistema poderiam produzir uma pele um pouco mais clara, a qual, quando herdada, permitiria ainda maior penetração permanente nas latitudes mais altas. Por lentos aumentos nas frequências gênicas de tais alelos mutantes, teria sido possível um processo evolutivo que desse origem a povos com a pele desmelanizada e desqueratinizada de máxima transparência, capazes de viver nas latitudes mais altas, sem sofrer de subprodução de vitamina D. É possível, pois, que os primitivos caucasóides tenham sofrido seleção a favor da despigmentação durante sua migração em direção ao norte através do hemisfério setentrional (BOUGHEY, 1975).

Existem indicações de que a adaptação, através da despigmentação, dos grupos caucasóides às latitudes mais altas

possa ter ocorrido muito mais precocemente do que nas outras raças(BOUGHEY, 1975).

Assim, o processo de despigmentação teria sido um dos requisitos necessários para a aproximação e a instalação do Homo sapiens no Noroeste da Europa.

Como o aparecimento de populações com elevadas percentagens de indivíduos com PLA teria ocorrido em épocas relativamente recentes (FLATZ, 1987), é plausível supor que o eficiente processo de despigmentação tivesse ocorrido antes. Desse modo, os mecanismos previstos na hipótese de absorção de cálcio teriam que conviver com níveis de vitamina D sintetizados pelos caucasóides despigmentados da região.

FLATZ (1987) propõe que as condições climáticas na região não variaram durante todo o período pós-glacial. Por isso, através do trabalho de ALA-HOUHALA et al. (1984), pode-se ter idéia da eficiência da pele despigmentada, nos países nórdicos, durante todo o período. Eles dosaram a vitamina D em 564 crianças de 2 a 17 anos e verificaram que, na média, mesmo no rígido inverno da Finlândia, os níveis de vitamina D eram satisfatórios. Na Noruega, nos estudos de AKSNES & AARSKOG (1982) os níveis da vitamina D na puberdade foram ainda maiores. VIK et al. (1980), na Noruega, LUND & SØRENSEN (1979) e TJELLESEN & CHRISTIANSEN (1983) na Dinamarca demonstraram que os níveis de vitamina D em adultos no inverno também foram maiores do que nos finlandeses.

Desse modo, as premissas da hipótese da absorção de

cálcio, teriam acontecido após o processo evolutivo da despigmentação cutânea. Assim, ocorreriam em indivíduos, na maioria, com níveis razoáveis de vitamina D.

Quais seriam, então, as conseqüências de uma população lutando pela vitamina D, com a despigmentação de pele, numa situação de dependência de leite, com o conseqüente grande aporte de cálcio, como imaginado por esta hipótese?

Eis a resposta de adultos humanos sadios à carga de cálcio variando de 220 a 2100 mg/dia:

TABELA 5.10. Resposta adulta normal a ingestões variáveis de cálcio

Cálcio da dieta (mg/dia)	220 (baixo)	850 (normal)	2100 (alto)
Cálcio absorvido(mg/dia)	150	340	490
Eficiência (%)	68	40	23
Excreção renal cálcio (mg/dia)	150	210	260

FONTE: NEER, 1988.

Quando a ingestão de cálcio passa de 220 mg/dia para 2100 mg/dia, a eficiência da absorção intestinal diminui de 68% para 23%. Este mecanismo adaptativo é muito eficiente. Se falhasse, a absorção aumentaria de 340 mg/dia para 840 mg/dia quando o cálcio na dieta elevou-se de 850 para 2100 mg/dia. Ao invés, a absorção foi somente 490 mg/dia. Similarmente, a absorção com a ingestão de 220 mg teria caído para 88 mg/dia. Ao invés, desceu somente para 150 mg/dia. Esta relação inversa é exponencial e não linear (NEER, 1988).

Em animais, uma dieta com alto teor de cálcio diminui a produção de  $1,25(OH)_2D_3$ , e isso, por sua vez, provoca uma redução na absorção de cálcio. Por outro lado, uma dieta pobre em cálcio estimula a produção de  $1,25(OH)_2D_3$  (BOYLE et al., 1971; LANGMAN et al., 1985), os níveis de  $1,25(OH)_2D_3$  (FAVUS et al., 1982; 1988; LANGMAN et al., 1985) e triplica os receptores intracelulares intestinais de vitamina D (FAVUS et al., 1988).

Em seres humanos, os níveis séricos de  $1,25(OH)_2D_3$  em adultos sadios também são inversamente relacionados à ingestão de cálcio (GRAY et al., 1977).

Em resumo, vê-se a importância dos mecanismos preservadores de vitamina D (despigmentação) e a sua precedência temporal e de eficiência em relação ao estímulo da lactose à absorção de cálcio nos PLA. O advento dos PLA aconteceria num clima de luta, já então praticamente vitoriosa, para conservação de vitamina D. Se esse advento no cenário da evolução dependesse de mecanismos que exigissem grande consumo de cálcio para sua validação poderia ocorrer um antagonismo, resultando em decréscimo da eficiência do arduamente adquirido mecanismo da despigmentação.

#### 6.5.3.4. O EFEITO DA LACTOSE NA ABSORÇÃO DE CÁLCIO NOS INDIVÍDUOS COM PLA E COM MLA

FLATZ (1987) considera que os experimentos do grupo suíço de COCHET et al. (1983) são a evidência definitiva de um reforço da absorção de cálcio pela lactose em pessoas com PLA e uma redução nos MLA. A concomitante administração de lactose e cálcio causou um aumento na absorção nos PLA e uma

diminuição nos MLA, em comparação com a absorção de cálcio na ausência do dissacarídeo. A lactose e o cálcio foram dados com água, o que não é uma dieta fisiológica (COCHET et al., 1983). Este trabalho é um dos pilares centrais da hipótese de FLATZ.

TREMAINE et al. (1986) causaram profundo abalo na estrutura de argumentação da hipótese de absorção de cálcio, ao comprometer a sua evidência definitiva. TREMAINE et al. (1986) mediram a absorção de cálcio do leite com e sem lactose, em indivíduos adultos com MLA e com PLA. Nos dois tipos de leite a absorção média de cálcio foi significativamente maior nos MLA do que nos PLA.

O mesmo grupo suíço de COCHET publicou em 1989 um artigo em que revisa seus equívocos (GRIESSEN et al., 1989). Estudaram a absorção intestinal de cálcio de leite contendo lactose ou glicose em indivíduos PLA e MLA. Foram comparados com dados obtidos da ingestão de cálcio com água. O leite com glicose provocou idêntica absorção nos PLA e MLA. O leite com lactose provocou absorção de cálcio nos PLA igual àquela da solução com água. Já nos MLA, ele aumentou significativamente a absorção. Assim, o leite com lactose favorece a absorção somente nos MLA (GRIESSEN et al., 1989). A absorção similar da água e do leite com lactose observada nos PLA confirma o trabalho de SHEIKH et al. (1987) onde o cálcio do leite integral não foi melhor absorvido nos PLA que o cálcio de vários sais em solução aquosa.

GHISHAN et al. (1982) anteviram esses resultados, pois demonstraram a ineficácia da lactose na absorção do

cálcio por ratos em amamentação que têm lactase, em contraste com o rato adulto que tem restrição na atividade da enzima.

Os suíços calcularam a ingestão diária do cálcio nos participantes e não verificaram diferenças entre os MLA e os PLA. Adicionalmente, um suplemento de 1,0g de cálcio foi dado, durante sete dias (GRIESSEN et al., 1989). Esses cuidados afastaram a especulação de TREMAINE et al. (1986) de que a vantagem dos MLA fosse secundária a um consumo prévio menor de cálcio.

Concluindo, esses recentes e bem elaborados trabalhos em seres humanos (TREMAINE et al., 1986; GRIESSEN et al., 1989) demonstram que a lactose no seu veículo fisiológico, o leite, estimula a absorção do cálcio fundamentalmente nos MLA, justamente o oposto do pretendido pela hipótese da absorção do cálcio.

O somatório de todas as dificuldades da hipótese da absorção de cálcio torna muito difícil a sua aceitação.

#### 6.5.4. PROBLEMAS AFETANDO AMBAS AS HIPÓTESES

Existem problemas que ocorrem simultaneamente para a hipótese histórico-cultural e para a hipótese da absorção de cálcio. Exemplo disso são as considerações feitas sob o título "clima intelectual e substrato histórico-ideológico" e os aspectos de filosofia da ciência abordados em "o pensamento tipológico versus o pensamento populacional". Outros problemas simultâneos serão analisados a seguir.

##### 6.5.4.1.A INFLUÊNCIA DAS ENFERMIDADES NA GENÉTICA DA HUMANIDADE

As enfermidades marcaram o desenvolvimento da humanidade e mesmo, em alguns casos, inflectiram o movimento das civilizações. As grandes vagas infecciosas da pré-história ou da história influenciaram a evolução do nosso patrimônio genético. Elas contribuíram para moldar o Homo sapiens (SOURNIA & RUFFIE, 1984). BEIGUELMAN (1972) concede às moléstias infecciosas um lugar de capital importância entre os fatores seletivos que vêm atuando na espécie humana.

Ao reconhecer a importância e o impacto das enfermidades na evolução do patrimônio genético humano percebeu a limitação com que o tema tem sido tratado pelos estudiosos da lactase.

#### 6.5.4.2. O IMPACTO DAS INFECÇÕES NA EVOLUÇÃO DO POLIMORFISMO DOS FENÓTIPOS FISIOLÓGICOS DA ATIVIDADE DA LACTASE.

Afirma-se que os indivíduos com PLA passaram a ter vantagem seletiva e a se multiplicar a partir da domesticação do gado que ocorreu há 10.000 anos (CAVALLI-SFORZA, 1973; SIMONS, 1978). KRETCHMER (1971) acredita que a ordenha de animais ocorreu em algum ponto dos 5 milênios compreendidos entre 9.000 A.C. e 4.000 A.C..

Assim, o início da suposta pressão seletiva favorável aos PLA coincidiria com um momento fundamental da história da humanidade - a Revolução Neolítica.

Procurarei demonstrar que as mudanças no modo de vida do ser humano ocorridas no Período Neolítico inviabilizariam ou pelo menos dificultariam a suposta vantagem seletiva dos indivíduos PLA.

A análise que farei baseia-se nas seguintes observações e argumentos:

"1) A diferença na aptidão entre o MLA e o PLA resultaria dos níveis desiguais da atividade da lactase. A pressão da seleção natural teria iniciado após a domesticação de animais produtores de leite. Até este ponto, as afirmações estão contidas nas hipóteses analisadas. Este processo hipotetizado coincidiria com a Revolução Agrícola no período neolítico.

2) A revolução neolítica, com a domesticação



de animais e plantas, ficou marcada por notável mudança no cortejo das doenças que acompanhavam o homem (secção 6.5.4.2.1.).

3) Muitas enfermidades podem comprometer a mucosa do intestino delgado, deprimindo a atividade da lactase e gerando a deficiência secundária de lactase. Entre estas destaco: diarréia aguda, bacteriana ou viral (SUNSHINE & KRETCHMER, 1964; SUTTON & HAMILTON, 1968; HIRSCHHORN & MOLLA, 1969; BARNES & TOWNLEY, 1973; BROWN et al., 1980; HYAMS et al., 1981), diarréia crônica (FAGUNDES Neto et al., 1980) e parasitoses intestinais (HALSTED et al., 1969; AMENT & RUBIN, 1972; BERLINGERIO et al., 1977; GAÓN et al., 1980; CHAHUD ISEE et al., 1982; CARRERA et al., 1984).

4) Usualmente, nessas doenças, a lactase é a dissacaridase mais afetada. Essa deficiência pode ocorrer a qualquer tempo e ser progressiva (SCRIMSHAW & MURRAY, 1988). Depois da recuperação da doença, as dissacaridasas retornam ao normal, mas a lactase é a mais lenta para se recuperar (NEWCOMER, 1978), podendo demorar semanas ou meses (CASPARY, 1986), ou às vezes permanecendo baixa (NEWCOMER, 1973).

5) A vida adotada pelos fazendeiros sedentários, agricultores e pastores, no período neolítico, facilitaram a aquisição e a recidiva das enfermidades causadoras de deficiência secundária de lactase, em especial as diarréias agudas ou crônicas (secção 6.5.4.2.2.) e as parasitoses (secção

#### 6.5.4.2.3.)

6) A deficiência secundária de lactase, ao reduzir os níveis de atividade da enzima, comprometeria supostas diferenças com repercussão evolutiva, entre os fenótipos fisiológicos da atividade da lactase, "os MLA e os PLA".

As secções a seguir detalharão pontos fundamentais da seqüência de idéias acima expostas.

#### 6.5.4.2.1. A REVOLUÇÃO AGRÍCOLA

Durante o paleolítico, que durou 99% da história humana, o homem foi essencialmente caçador e coletor. Somente nos dois milênios de 9.000 a 7.000 a.C. é que a agricultura difundiu-se. Aldeias sedentárias foram construídas para proteger os campos (BOUGHEY, 1975).

Um fator importante a considerar na aquisição e difusão de enfermidades é o número de indivíduos formando a comunidade envolvida. Um grupo de caçadores-coletores era composto somente por 50 a 75 indivíduos. Nos primeiros povoados já residiam 300 ou 400 pessoas e os centros urbanos que se seguiram de longe ultrapassaram estes números. (ARMELAGDS & DEWEY, 1973). Na Mesopotâmia, entre 5.000 e 4.500 a.C., a cidade de Uruk tinha 50.000 indivíduos (BOUGHEY, 1975). Este acúmulo de pessoas em pequenas áreas, até então não existira na história humana e configurou novas potencialidades epidemiológicas.

Assim, a Revolução Agrícola significou, ao lado de incontestes benefícios, alterações profundas nas relações do

homem com o ambiente e seus semelhantes. Este novo cenário propiciou a proliferação de novas e velhas enfermidades.

#### 6.5.4.2.2. A CONTRIBUIÇÃO DA PALEOPATOLOGIA

Na época dos caçadores-coletores, as grandes epidemias não ocorriam pelo simples fato de os grupos serem pequenos e manterem reduzido contato entre si (FREIRE-MAIA, 1988). Nas comunidades agrícolas-pastoras a dispersão de infecções, em particular as intestinais, foi mais do que nunca possível. Onde uma infecção ocorresse, sua prevalência era alta. Isto por contato íntimo, padrões pobres de higiene e ausência de terapia efetiva (BROTHWELL & SANDISON, 1967).

Na revolução neolítica, o uso de potes foi uma nova fonte de infecção. Nos atuais países subdesenvolvidos, os continentes de alimentos mal limpos são responsáveis por gastroenterites, particularmente crianças que dependem de mamadeiras. As mamadeiras foram usadas em comunidades neolíticas onde limpeza eficiente era muito mais difícil que atualmente (BROTHWELL & SANDISON, 1967) e, assim, a presença de diarreias agudas e crônicas deve ter sido uma constante.

Durante a revolução neolítica, os homens aprenderam a criar animais. A domesticação formou rebanhos próximos às áreas de habitação. Certos agentes se estabelecem numa população animal quando a transmissão é facilitada por contato estreito em rebanhos. Assim, certos patógenos, como por exemplo a Salmonella, se estabeleceram em vacas, cabras ou porcos e, com eles o risco das doenças correspondentes na população humana (BROTHWELL & SANDISON, 1967). Adicionalmente, POLGAR (1964, apud ARMELAGOS & DEWEY, 1973)

sugere que os produtos dos animais domesticados, tais como pele, pelos e leite, e o pó levantado pelos animais facilitaram a transmissão dos patógenos.

Neste contexto, as enfermidades causadoras de deficiência secundária de lactase devem ter proliferado com inédita facilidade.

#### 6.5.4.2.3. O MOMENTO DA PALEOPARASITOLOGIA

REINHARD (1988) comprovou que os caçadores-coletores tinham um risco muito menor de adquirir helmintos do que os habitantes dos aglomerados populacionais do período neolítico. A vida sedentária dos agricultores-criadores mantinham-nos em contato crônico com parasitas infectantes. Pelo estudo de coprólitos (fezes dessecadas) de um sítio arqueológico que fora habitado por agricultores, REINHARD (1988) demonstrou que seus antigos habitantes eram parasitados pelo menos por oito espécies de helmintos, entre eles Strongyloides e Ascaris lumbricoides. Noutro sítio, que fora habitado por caçadores-coletores pré-históricos, os coprólitos revelaram uma evidente ausência de parasitismo (REINHARD, 1988).

O intenso parasitismo intestinal das comunidades agricultoras-criadoras certamente conduziria a depressão da atividade da lactase.

Assim, face ao efeito devastador das infecções na história humana, procurei resgatar seu papel na discussão envolvendo a lactase. Em resumo, quando os seres humanos abandonaram a vida de caçadores-coletores e transformaram-se em pastores-agricultores (Revolução Agrícola) expuseram-se de modo notável aos agentes biológicos patogênicos. Este momento crucial da história da humanidade coincidiria com o hipotetizado início da pressão seletiva resultante da superioridade adaptativa do PLA sobre o MLA. Entretanto, na verdade, o novo modo de vida facilitou extraordinariamente a aquisição e a manutenção de infecções e parasitoses intestinais. Estas enfermidades, ao instalarem a deficiência secundária de lactase nos absorvedores, diminuiriam ou anulariam qualquer suposta vantagem seletiva do PLA sobre o MLA.

Esta nova objeção contribui para minha crença que as hipóteses histórico-cultural e da absorção de cálcio ao basearem-se na falácia da superioridade do PLA revelam-se inadequadas para explicarem a evolução dos fenótipos fisiológicos da atividade da lactase.

6.5.5. "POPULAÇÕES-PROBLEMAS": AS QUESTÕES QUE AS HIPÓTESES HISTÓRICO-CULTURAL E DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO NÃO CONSEGUEM RESPONDER.

Existem muitos exemplos populacionais onde as hipóteses histórico-cultural e da absorção de cálcio revelam-se completamente incapazes para explicar a prevalência dos fenótipos fisiológicos da atividade da lactase.

A hipótese da absorção de cálcio é a mais limitada e os próprios autores (FLATZ, 1987) reconhecem que ela se aplicaria apenas ao noroeste da Europa. Obviamente, ela é completamente inadequada para explicar, por exemplo, as prevalências registradas em povos nômades dos desertos.

A hipótese histórico-cultural é mais abrangente e, exatamente por isso, não apresenta nenhum argumento para explicar como em áreas onde tradicionalmente o leite não era consumido e não houve miscigenação pode-se observar prevalências não desprezíveis de PLA (Quadro 6.5.). Dito de outra maneira, a pergunta que a hipótese histórico-cultural não consegue absolutamente responder é a seguinte: se não houve miscigenação, e a mutação unidirecional não seria suficiente para explicar (ver Secção 6.6.4.); se não houve consumo de leite para que, segundo a hipótese, a seleção natural atuasse, como esses povos partiram praticamente de zero de PLA e atingiram os valores registrados? Minha resposta a esta questão está na Secção 6.6.5.

Quadro 6.5. Alguns exemplos de "populações-problemas", sem consumo de leite, com prevalências significativas de PLA não explicáveis pelas hipóteses histórico-cultural e da absorção de cálcio

POPULAÇÃO-PROBLEMA	REFERÊNCIA	PREVALÊNCIA DE PLA
1) Índios da Costa Oeste do Canadá, adultos	LEICHTER & LEE (1971)	37%
2) Twa Pigmeus da Ruanda, adultos	COX & ELLIOTT (1974)	23%
3) !Kung* do Tsumkwe	JENKINS <u>et al.</u> , (1974)	10%
4) Bantos do Gabão, 10 a 14 anos	GENDREL <u>et al.</u> , (1989)	43%
5) Bantos do Gabão, adultos	GENDREL <u>et al.</u> , (1989)	40%
6) Polinésios da Samoa Ocidental, 10 a 13 anos	SEAKINS <u>et al.</u> , (1987)	59%
7) Aborígenes australianos, adultos	BRAND & DARTON-HILL (1986)	16%

Por outro lado, o próprio FLATZ (1987) reconhece que apesar de alguns trabalhos recentes nos beja, beduínos e tuaregs terem confirmado a premissa, tão ao gosto da hipótese histórico-cultural, que os nômades criadores de gado teriam altas frequências de PLA verificou-se que nem sempre isto ocorre. Por exemplo, alguns nômades criadores de gado como as tribos nilóticas do sul do Sudão que tem 75% de MLA e os kasakhs do noroeste da China com 76% de MLA e os mongóis, históricos nômades, que têm prevalência ainda maior de MLA rompem os preceitos da hipótese histórico-cultural.

## 6.6. A HIPÓTESE INTEGRADORA

Denominei a hipótese exposta a seguir de integradora pois ela contempla a possível atuação de diversos fatores evolutivos integrando-os dinamicamente. Pelos motivos explicados no último parágrafo da seção 6.6.5. também seria adequado o nome "hipótese biológico-cultural".

### 6.6.1. INTRODUÇÃO. A VANTAGEM SELETIVA DAS POPULAÇÕES COM MLA.

A humanidade existe como um gênero há dois milhões de anos. Nossos ancestrais hominídeos, os australopitecíneos, apareceram há, no mínimo, quatro milhões de anos. Essa fase da história evolutiva legou contribuições definitivas à nossa composição genética atual, parcialmente em resposta às influências da dieta daqueles tempos. Os alimentos disponíveis para os hominídeos variaram largamente de acordo com o período paleontológico, a localização geográfica e as condições sazonais. Variaram tanto que nossa linhagem ancestral manteve a versatilidade dos onívoros que tipifica a maioria dos primatas (EATON & KONNER, 1985).

Desta forja intemporal emergiu, entretanto, uma característica genética que fugia a esta versatilidade generalizada: a malabsorção de lactose do adulto.

A ubiquidade da MLA em nossos ancestrais e a sua conceituação como a condição normal da maioria das populações mundiais em nossos dias são elementos aceitos pelos mais importantes estudiosos do tema (COOK, 1968; SIMONS, 1970; 1978; McCracken, 1971; Cavalli-Sforza, 1973; Flatz &



ROTTTHAUWE, 1973; JOHNSON et al., 1974; KRETCHMER, 1977; NEWCOMER, 1978). Acrescente-se que, na maciça maioria dos mamíferos até agora estudados, a atividade da lactase é elevada no período perinatal e diminui gradualmente durante a amamentação até valores muito baixos no adulto (KRETCHMER, 1971), ou seja, também nos animais a MLA demonstra a sua força. Assim sendo, pode-se deduzir que a manutenção da MLA por tão longo tempo (possivelmente no mínimo todo o paleolítico e mesmo no neolítico) nos mais variados animais, sob as mais diferentes condições, indubitavelmente espelha a seu alto valor adaptativo dentro do processo da evolução, conclusão que, em minha opinião não tem recebido o merecido destaque.

Atualmente, a distribuição da atividade da lactase apresenta-se como um polimorfismo genético (BAYLESS & ROSENSWEIG, 1966). Urge explicar o fato da PLA ter obtido alguns espaços dentro do universo da MLA.

As duas hipóteses que mais profundamente analisaram este problema, a hipótese histórico-cultural (Secção 6.5.1.) e a da absorção de cálcio (Secção 6.5.3.) não se sustentam porque se fundamentam no mesmo equívoco original: a crença da vantagem seletiva do indivíduo com PLA, sob condições rigidamente demarcadas, durante 10.000 anos. Sempre submetidos, segundo JOHNSON et al. (1974), ao compromisso com o "ideal do leite". Estas hipóteses utilizam a seleção natural como mecanismo único, exclusivo da evolução do polimorfismo da atividade da lactase.

Acredito que o processo de evolução tenha sido mais

complexo e, antes de analisá-lo, para tornar minha concepção mais clara recordarei os fatores que podem alterar as frequências gênicas de uma população.

#### 6.6.2. OS FATORES EVOLUTIVOS

O darwinismo está tão divulgado que pareceria difícil pensar em mudanças nas frequências gênicas e, portanto, em evolução a não ser em termos de seleção para características desejáveis e genes vantajosos. Entretanto, o desenvolvimento do conhecimento provoca a necessidade de um exame mais completo do processo evolutivo (KING & JUKES, 1969). Sabe-se que as alterações na frequência dos alelos não dependem exclusivamente de seleção natural mas também de outras forças: a mutação, a deriva genética e a migração diferencial (fluxo gênico).

Em minha opinião, a crença na seleção natural como força exclusiva na evolução do polimorfismo da atividade da lactase é simplista e carece de suporte lógico. Acredito que este polimorfismo surgiu de complexa e variada inter-relação dos diversos fatores evolutivos. Não tenho a pretensão de ser o credor exclusivo das idéias definidas a seguir. Entretanto, preferencialmente, realizarei interpretações diferentes sob uma óptica oposta: a vantagem seletiva da MLA. Em certos pontos utilizarei conceitos ou idéias que não receberam a devida atenção, subjugados que foram pelo impacto da avalanche na crença na superioridade do PLA dependente do leite. Evidentemente, o polêmico tema não se encerrará nesta análise; antes, espero que a discussão se

amplie.

### 6.6.3. A SELEÇÃO NATURAL ESTABILIZADORA E A MLA

Na exposição da hipótese histórico-cultural, SIMOONS (1978) considerava que, nas condições existentes antes do advento do uso do leite na dieta humana, caso um indivíduo se afastasse do padrão normal e experimentasse persistência da atividade da lactase por toda a vida não teria vantagem seletiva sobre seus companheiros. Como já assinalei esta interpretação parece-me errônea. Nas diferentes condições existentes ao longo de muitos milênios a MLA estabeleceu-se amplamente nos mamíferos incluindo o Homo sapiens sapiens e seus ancestrais. Isto certamente reflete não a falta de vantagem do PLA mas a vantagem seletiva do MLA sobre as outras variantes genéticas.

É provável que, após o estabelecimento difuso da MLA, por muito tempo a seleção natural tenha atuado mantendo esta condição. Assim, teria ocorrido a denominada seleção normalizadora ou estabilizadora. Este tipo de seleção natural atua reduzindo a frequência dos fenótipos extremos (por exemplo: PLA) que se afastem dos fenótipos considerados ótimos (por exemplo: MLA) tendentes a se agrupar ao redor de algum valor estável onde a aptidão é maior (STRICKBERGER, 1985). Assim, a MLA faria parte de um conjunto gênico que teria atingido uma homeostase genética por muitos milhares de anos.

Em geral, a homeostase genética depende de um particular conjunto de frequências gênicas construídas por uma população durante o longo período de sua evolução. Desde que

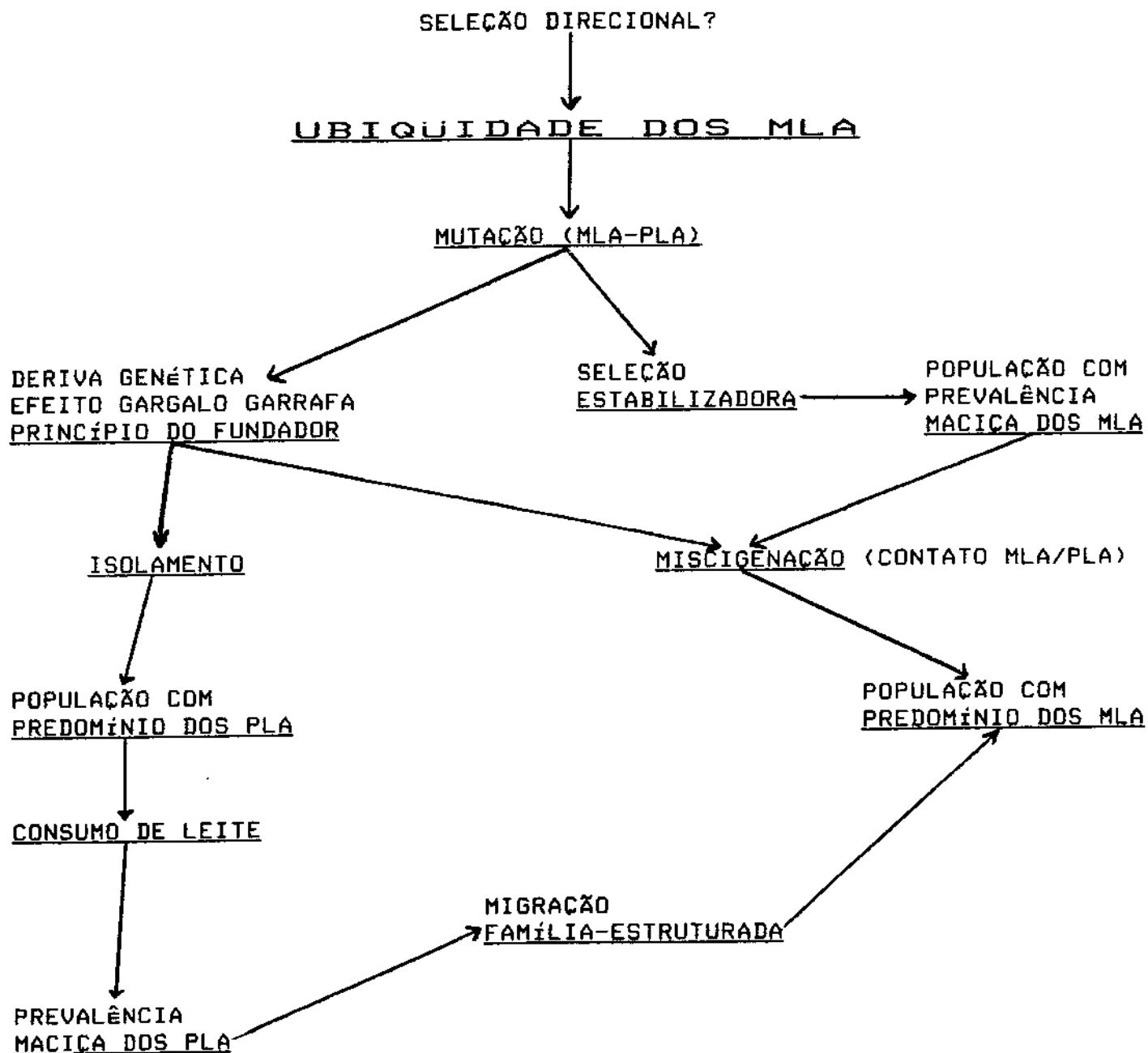
essas frequências estabelecidas foram selecionadas para conferir um alto grau de aptidão, qualquer afastamento delas pode reduzir a aptidão (STRICKBERGER, 1985). Como, então, em algumas populações a PLA escapou à seleção estabilizadora, rompeu a homeostase genética e se estabeleceu apesar da diminuição na aptidão que teria significado? A resposta que proponho: mutação, deriva genética mais migração diferencial família-estruturada (Figura 6.1.).

#### 6.6.4. A MUTAÇÃO E A ATIVIDADE DA LACTASE

Segundo HOEGERMAN & SCHENCK (1989), partidários da hipótese da absorção de cálcio, as mutações causando PLA poderiam ocorrer em uma taxa de  $4 \times 10^{-6}$  por gameta, a taxa de mutação média calculada para alelos deletérios no homem. Esses autores calcularam que numa população com frequência inicial zero e sem seleção contra o alelo mutante, tal taxa de mutação resultaria numa frequência de 1% para o alelo da PLA depois de 12.500 gerações. Desse modo, fica claro que não é possível explicar por mutação unidirecional a presença de taxas significativas de PLA nas "populações-problemas" descritas na Seção 6.5.5.

Contudo, como se pode deduzir dos relatos de distribuição mundial dos fenótipos da atividade da lactase (por ex.: SCRIMSHAW & MURRAY, 1988) a mutação para o PLA ocorreu em praticamente todas as populações do mundo, pois mesmo naquelas com maciço predomínio de indivíduos MLA encontram-se alguns PLA.

Figura 6.1 A HIPÓTESE INTEGRADORA



#### 6.6.5. A DERIVA GENÉTICA E A PLA. O EFEITO DO "GARGALO DE GARRAFA". A PRÉ-ADAPTAÇÃO.

A mutação, a seleção e a migração usualmente atuam num padrão direcional, isto é, mudam as frequências gênicas progressivamente de um valor para outro (STRICKBERGER, 1985). Por sua vez a deriva genética, uma força não-direcional, resulta da amostragem aleatória, variável do conjunto genético de cada geração (STRICKBERGER, 1985). Assim, quando uma mutação é muito rara poderá ser desalojada ou, mais infreqüentemente vir a predominar na população pela simples ação do acaso. Nas populações pequenas esses desvios amostrais comumente são grandes e um alelo poderá prevalecer independente de ser neutro, desfavorável ou favorável. Vê-se claramente que a seleção natural terá, em populações pequenas, papel secundário, pois a deriva genética poderá agir, com maior eficiência, em sentido contrário ao da seleção, eliminando até mesmo um alelo favorável (FREIRE-MAIA, 1974) como o da MLA. Assim, mesmo um alelo desfavorável pode se estabelecer, desde que não seja tão desvantajoso a ponto de conduzir à extinção dos seus portadores (STERN, 1973).

A deriva genética, o pequeno tamanho da população e o isolamento das populações são agentes de evolução intimamente correlacionados. Se a humanidade fosse, e tivesse sempre sido, uma única população que se endocruzasse, então a deriva teria sido de menor conseqüência. Na realidade, a humanidade sempre consistiu de isolados mais ou menos separados devido a barreiras geográficas ou sociais (STERN, 1973). Particularmente nos tempos pré-históricos o

número total de indivíduos era pequeno (Quadro 6.6.) e distribuído descontinuamente pelo globo e, muito freqüentemente, os grupos eram divididos em bandos reprodutivamente segregados (STERN,1973).

Quadro 6.6. Estimativas das populações do mundo e de densidades de população em habitantes por quilômetro quadrado.

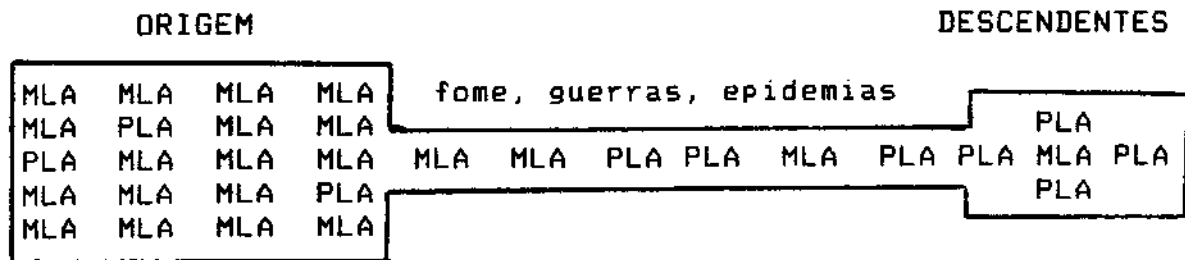
ANOS ATRÁS	POPULAÇÃO	DENSIDADE
1.000.000	125.000	0,00425
300.000	1.000.000	0,012
25.000	3.340.000	0,04
10.000	5.320.000	0,04
6.000	86.500.000	1,0
2.000	133.000.000	1,0
310	545.000.000	3,7
160	906.000.000	6,2
60	1.610.000.000	11,0

FONTE: DOBZHANSKY, 1968.

Além do mais, as flutuações no tamanho destes isolados devem ter sido grandes como resultado de fome, epidemias e guerras. Durante cada diminuição mais acentuada do número de pessoas poderia ocorrer o efeito do "gargalo de garrafa". Isto significa que os poucos pais sobreviventes, os quais representam a conexão da população original que fora dizimada com a população descendente, menor, estariam fortemente sujeitos à deriva genética (Figura 6.2.). Esse efeito "gargalo de garrafa" pode resultar em proporções alélicas grandemente diferentes entre a população original e a descendente (STERN,1973).

Figura 6.2. Efeito "gargalo de garrafa" formando uma população com alta prevalência de indivíduos com PLA a partir de uma população original com predomínio de MLA.

---



Em resumo, os indivíduos com PLA romperiam o cerco da seleção estabilizadora favorável aos MLA através de forças casuais como a deriva genética, acentuada eventualmente pelo efeito do "gargalo de garrafa" e preservados pelo isolamento. Assim, é possível que mesmo no paleolítico alguns grupos de caçadores-coletores, desde que se mantivessem isolados, fossem formados predominantemente ou exclusivamente por absorvedores. Quando entravam em contato com grupos de MLA, se passassem a conviver ou se cruzassem seriam absorvidos pelas populações MLA com vantagem seletiva. Isto nos soluciona a questão das "populações-problemas" (Secção 6.5.5.) pois nos explica como em áreas com predomínio de MLA, sem nunca terem consumido leite, uma parcela pode ser formada por pessoas com PLA.

Um trabalho experimental, cujos resultados apoiam a possibilidade da existência de grupos com presença significativa de PLA sem nunca terem consumido leite, foi aquele realizado por WEN *et al.* (1973) que verificou a PLA em nove de dez macacos adultos da espécie *Macaca fascicularis*, ao



passo que somente três de 34 macacos adultos de outras espécies revelaram o mesmo fenótipo. Estes animais haviam sido adquiridos da selva e eram alimentados exclusivamente com ração para macacos.

Quando mais intensa fosse a deriva genética mais significativa a PLA numa dada população. Em populações com percentagens insignificantes de PLA, ou a deriva teria produzido efeitos pouco intensos ou, ao conviverem com os MLA, a seleção estabilizadora praticamente teria eliminado os PLA.

As populações nas quais existe predomínio absoluto dos PLA, como por exemplo aquelas do noroeste da Europa ou os beduínos, têm em comum a característica de habitarem em regiões inóspitas, de sobrevivência difícil. Isto facilitaria dois eventos: 1) as situações críticas episódicas (por ex.: fome) propiciando dramáticas reduções no número de indivíduos (efeito "gargalo de garrafa") com mudanças ao acaso das freqüências gênicas e eventual prevalência dos PLA e 2) o isolamento, preservando os PLA da seleção estabilizadora favorável aos MLA.

Ao assinalar a possibilidade da existência de grupos com predomínio de PLA antes do advento da produção de leite associo-me a BAYLESS (1971) e BAYLESS et al. (1971) que sugeriram, sem terem recebido maior atenção, que os genes para PLA poderiam vir primeiro e o consumo de leite depois. Esta situação poderia representar um caso de pré-adaptação cujo conceito segundo MAYO (1983) seria: "a estrutura existe primeiro, e o indivíduo ou a espécie procura encontrar o ambiente pelo qual responda a sua particular constituição. O

resultado adaptativo não seria devido à seleção de estruturas adequadas a um dado ambiente, mas ao contrário à escolha de ambientes respondendo a uma dada estrutura".

Caso não se aceite a existência do fenômeno da pré-adaptação pode ser dito simplesmente que grupos já possuidores de prevalência significativa de PLA teriam mais confortavelmente adotado a cultura de criar animais e consumir o seu leite, ou seja, um exemplo da biologia influenciando o surgimento de uma cultura. Os primeiros sinais históricos da criação de animais suscetíveis à ordenha antecedem em 5.000 anos os primeiros indícios sugestivos de consumo humano do leite animal (JONHSON et al., 1974). Inicialmente o gado era sacrificado em rituais religiosos e a carne consumida. Posteriormente, as possibilidades da ordenha passaram a receber atenção (BOUGHEY, 1975). Como se vê, o convívio com animais produtores de leite foi muito longo até que alguns grupos humanos, estimulados pelo impulso biológico, adotaram a cultura do consumo de leite.

#### 6.6.6. A MIGRAÇÃO E OS FENÓTIPOS DA ATIVIDADE DA LACTASE. A MIGRAÇÃO FAMÍLIA-ESTRUTURADA. O EFEITO DO FUNDADOR DOS PLA.

A migração (fluxo gênico) é um processo quantitativamente e qualitativamente heterogêneo (ROBERTS, 1988). Quando grupos familiares emigram, os genes que foram perdidos pelo conjunto da população original foram parcialmente aleatórios e parcialmente não-aleatórios. As famílias emigrantes obviamente incluem indivíduos que percebem

não poderem mais aceitar as condições no seu isolado e procuram uma situação de vida melhor. A partida de unidades familiares atua como um efeito amplificador, onde a perda de alguns genes é exagerada (ROBERTS, 1988). Nas sociedades de padrão tribal quando um grupo local divide-se para formar um novo grupo, os parentes próximos freqüentemente permanecem juntos e a ruptura ocorre ao longo dos limites da linhagem familiar. Isto denomina-se migração família-estruturada (ROBERTS, 1988).

Nesse sentido, quando os grupos com predomínio de indivíduos PLA começaram a desenvolver uma cultura consumidora de leite, é provável que os MLA iniciassem migrações família-estruturada em busca de alimentos que lhes fossem mais agradáveis. Este fenômeno teria como consequência, no grupo que ficou, a amplificação da concentração de PLA. Este fator evolutivo pode ter tido especial atuação nos grupos que deram origem aos pastores nômades de nossos dias com prevalências altas de PLA. Outro aspecto é que este tipo de migração contribui para explicar como grupos PLA que adotaram o consumo de leite consolidaram-se mais facilmente, em contraste com outros grupos de PLA que não adotaram o leite e desapareceram ou foram absorvidos por populações de MLA.

Outro fenômeno que em alguns locais e momentos determinados pode ter atuado na conformação da distribuição dos fenótipos da lactase é o "princípio do fundador", um tipo particular de deriva genética. Nesta situação, alguns poucos fundadores se desprendem da população original para começar uma nova. Sejam quais forem os genes levados pelos

fundadores, benéficos ou deletérios, todos têm uma boa chance de se tornarem estabelecidos na nova população devido a este súbito acidente de amostragem. Na história ancestral do homem é provável que algumas populações tivessem começado com uns poucos "Adãos" e "Evas" carregando genes únicos (STRICKBERGER, 1985). Assim, muitas foram as oportunidades para que fundadores PLA tenham se afastado (migração família-estruturada) do grupo principal onde eram minoria e gerassem uma nova população PLA. Possivelmente, já no neolítico, os fundadores PLA se afastassem levando seus animais produtores de leite. Existem relatos vickings de pioneiros colonizando a Islândia em 865 d.C. e a Groenlândia em 982 d.C. que levaram junto seus rebanhos. Estas colônias precursoras se extingüíram provavelmente por fome, epidemias ou violento esfriamento do clima na região (DANSGAARD *et al.*, 1975).

A Figura 6.1.(pág.100) esquematiza como teriam atuado os fatores evolutivos a partir da ubiqüidade dos MLA até a formação dos grupos principais de populações: 1)prevalência maciça dos MLA; 2)predomínio dos MLA com percentagens relativamente significativas de PLA; 3)prevalência maciça dos PLA; 4)predomínio dos PLA.

Em síntese, acredito que a evolução do polimorfismo da atividade da lactase tenha sido um campo fértil para uma atuação complexa e heterogênea dos diversos fatores evolutivos.

## 8. RESUMO

A prevalência da malabsorção de lactose do adulto na Região Sul do Brasil permanecia desconhecida. Este trabalho objetivou a sua determinação e o estabelecimento das associações desta condição com o consumo de leite, a história de intolerância ao leite e a intolerância à lactose. Para tal setenta indivíduos adultos, sadios, nascidos na Região Sul do Brasil (48 caucasóides e 22 negróides), sem deficiência secundária de lactase, submeteram-se ao teste de sobrecarga com lactose. A distribuição de freqüência dos caucasóides de acordo com o aumento máximo da glicemia em relação ao jejum apresentou aspecto trimodal, com uma antimoda no intervalo entre 14 e 17mg% e outra entre 33 e 36mg%. A trimodalidade desta distribuição sugere que a primeira antimoda divide os malabsorvedores dos absorvedores e a segunda separa os absorvedores heterozigotos dos absorvedores homozigotos. Desse modo, a malabsorção de lactose do adulto (MLA) foi diagnosticada em 37,5% dos caucasóides e 68,18% dos negróides. Essa condição foi intimamente associada com a intolerância à lactose e não teve associação com o consumo de leite e com a história de intolerância ao leite. As várias implicações diagnósticas e clínicas foram discutidas. A trimodalidade da distribuição de freqüência foi comparada com os dados esperados segundo a lei de Hardy-Weinberg da Genética de Populações e os resultados não diferiram significativamente, o

que abre novas perspectivas para o estudo dessa característica. A evolução do polimorfismo da atividade da lactase permanece controversa. A análise crítica das hipóteses histórico-cultural e da absorção de cálcio, as mais aceitas atualmente, confirmou esta impressão. Foram assinalados diversos pontos falhos e idêntico equívoco original nas duas hipóteses: a crença na vantagem seletiva do indivíduo com persistência da atividade da lactase na vida adulta. Foi formulada uma hipótese a partir da concepção oposta da vantagem seletiva das primitivas populações com MLA. A hipótese integradora, como foi denominada, contempla a possível atuação de outras forças evolutivas complexamente inter-relacionadas: a mutação, a deriva genética, o efeito do fundador, o efeito do "gargalo de garrafa" e a migração família-estruturada. Estas forças evolutivas permitiram, ao longo de milênios, a instalação de alguns povos com predomínio de absorvedores alterando a prévia ubiqüidade da MLA em nossos ancestrais.

## 8. ABSTRACT

A lactose loading test was applied to seventy healthy adults, well nourished, from Southern Brazil (48 caucasoids and 22 negroids) with no secondary lactase deficiency. The distribution of the examined individuals according to race and to maximum blood glucose rise after the lactose loading test showed an antimode at the interval between 14 and 17 mg% and another antimode between 33 and 36 mg%. It seems, therefore, that a maximum blood glucose rise of less than 17 mg% after the lactose loading test should indicate lactose malabsorption. On the basis of this criterion, adult type lactose malabsorption was manifested by 18 caucasoids (37,5%) and 15 negroids (68,18%). It was not demonstrated significant association among adult type lactose malabsorption and milk consumption or history of milk intolerance. However, lactose malabsorption was associated with lactose intolerance. Moreover, it seems attractive to suppose that a maximum blood glucose rise between 17 and 36 mg% would indicate heterozygous lactose absorbers, while a maximum blood glucose rise of 36 mg% or more would indicate homozygous lactose absorbers. There is an indication drawn from population genetics which favors this hypothesis. The variability of adult lactase activity represents a genetic polymorphism. The mechanism by which this polymorphism evolved from the ubiquity of lactose malabsorption in early

human populations is controversial. The two most accepted hypothesis, the culture historical and the calcium absorption, were critically analysed and refuted. I propose an alternative hypothesis which seems better suited to explain the evolution of this polymorphism.



## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOT, W.G.H. & TASMAN-JONES, C. Incidence of acquired primary hypolactasia in three New Zealand racial groups. N.Z. Med. J., 98: 228-229, 1985.
- AHMED, H.F. Irritable-bowel syndrome with lactose intolerance. Lancet, 2: 319-320, 1975.
- AKSNES, L. & AARSKOG, D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty. Effect of sexual maturation and implications for growth. J. Clin. Endocrinol. Metab., 55: 94-101, 1982.
- ALA-HOUHALA, M.; PARVIAINEN, M.T.; PYYKKO, K. & VISAKORPI, J.K. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in finnish children aged 2 to 17 years. Acta Paediatr. Scand., 73: 232-236, 1984
- ALUN JONES, V.; McLAUGHLAN, P.; SHORTHOUSE, N.; WORKMAN, E. HUNTER, J.D. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. Lancet, 2: 1115-1117, 1982.
- AMENT, E.M. & RUBIN, C.E. Relation of giardiasis to abnormal intestine structure and function in gastrointestinal immunodeficiency syndromes. Gastroenterology, 62: 216-226, 1972.
- AMENTO, E.P. Vitamin D and the immune system. Steroids, 49: 55-72, 1987.
- ANH, N.T.; THUC, T.K. & WELSH, J.D. Lactose malabsorption in adult Vietnamese. Am. J. Clin. Nutr., 30: 468-469, 1977.
- ANTTONEN, V.-M.; ISOKOSKI, M.; JUSSILA, J.; PENTTILA, I. & SAHI, T. Serum lipids in lactose malabsorption (abstract). Scand. J. Clin. Lab. Invest., 27(Suppl.116): 40, 1971.
- ARMBRECHT, H.J. & WASSERMANN, R.H. Enhancement of Ca<sup>++</sup> uptake by lactose in the rat small intestine. J. Nutr., 106: 1265-1271, 1976.
- ARMELAGOS, G.J. & DEWEY, J.R. Evolutionary response to human infectious diseases. In: BOUGHEY, A.S.(ed.) Readings in man, the environment, and human ecology. New York, Macmillan Publishing, 1973. p.228-234.
- AURICCHIO, S.; RUBINO, A.; SEMENZA, G.; LANDOLT, M. & PRADER, A. Isolated intestinal lactase deficiency in the adult. Lancet, 2: 324-326, 1963.
- BARNES, G.L. & TOWNLEY, R.R.W. Duodenal mucosal damage in 31 infants with gastroenteritis. Arch. Dis. Child., 48: 343-349, 1973.

- BAR-SHAVIT, Z.; NOFF, D.; EDELSTEIN, S.; MEYER, M.; SHIBOLET, S. & GOLDMAN, R. 1,25 dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> and the regulation of macrophage function. Calcif. Tissue Int., **33**: 673-676, 1981.
- BAYLESS, T.M. Junior, why didn't you drink your milk? Gastroenterology, **60**: 479-480, 1971.
- BAYLESS, T.M.; CHRISTOPHER, N.L. & BOYER, S.H. Autosomal recessive inheritance of intestinal lactase deficiency: Evidence from ethnic differences (abstract). J. Clin. Invest., **48**: 6a, 1969.
- BAYLESS, T.M. & HUANG, S. Recurrent abdominal pain due to milk and lactose intolerance in school aged children. Pediatrics, **47**: 1029-1032, 1971.
- BAYLESS, T.M.; PAIGE, D.M. & FERRY, G.D. Lactose intolerance and milk drinking habits. Editorial. Gastroenterology, **60**: 605-608, 1971.
- BAYLESS, T.M. & ROSENSWEIG, N.S. A racial difference in incidence of lactase deficiency. JAMA., **197**: 968-972, 1966.
- BAYLESS, T.M.; ROTHFELD, B.; MASSA, C.; WISE, L.; PAIGE, D. & BEDINE, M.S. Lactose and milk intolerance: clinical implications. N. Engl. J. Med., **292**: 1156-1159, 1975.
- BECK, W.S. Anemias megaloblásticas. In: WYNGAARDEN, J.B. & SMITH, L.H. (eds.) Cecil; Tratado de Medicina Interna. 16<sup>a</sup>.ed. Rio de Janeiro. Interamericana, 1984. v.1. p.863-870.
- BEDINE, M.S. & BAYLESS, T.M. Intolerance of small amounts of lactose by individuals with low lactase levels. Gastroenterology, **65**: 735-743, 1973.
- BEIGUELMAN, B. Moléstias infecciosas e seleção natural. In: Dinâmica dos genes nas populações e nas famílias. 2<sup>a</sup>.ed. São Paulo, Edart, 1972. v.2., p.173-186.
- BEIGUELMAN, B. Genética de populações: a lei de Hardy e Weinberg e suas aplicações. In: Genética Médica. São Paulo, Edart, 1977. v.2., p.225-271.
- BEIGUELMAN, B. Curso prático de bioestatística. Ribeirão Preto, Revista Brasileira de Genética, 1988.
- BERLINGERIO, M.R.; LICASTRO, R.; CERVETTO, J.L.; GALLARDO, F. & TOCCALINO, H. Dissaccharidase activity in children with acute and chronic diarrhea (abstract). Arg. Gastroenterol., **14**: 232-233, 1977.
- BHATNAGAR, R.; SHARMA, Y.R.; VAJPAYEE, R.B.; MADAN, M.; CHHABRA, V.K.; RAM, N.; MUKESH, K.; AZAD, R.V. & SHARMA, R. Does milk have a cataractogenic effect? Dis. Dis. Sci., **34**: 1745-1750, 1989.

- BIKLE, D.D. Calcium absorption and vitamin D metabolism. Clin. in Gastroenterol., 12: 379-394, 1983.
- BIKLE, D.D.; ZOLOCK, D.T. & MORRISSEY, R.L. Action of vitamin D on intestinal calcium transport. Ann.N.Y.Acad.Sci., 372:481-501, 1981.
- BLAKEBOROUGH, P.; SALTER, D.N. & GURR, M.I. Zinc binding in cow's milk and human milk. Biochem.J., 209: 505-512, 1983.
- BLOOM, A.D. O declínio da cultura ocidental. Da crise da universidade à crise da sociedade. São Paulo, Editora Best Seller, 1989. p.35-44.
- BOND, J.H.; CURRIER, B.E.; BUCHWALD, H. & LEVITT, M.D. Colonic conservation of malabsorbed carbohydrate. Gastroenterology, 78: 444-447, 1980.
- BOND, J.H. & LEVITT, M.D. Fate of soluble carbohydrate in the colon of rats and man. J.Clin. Invest., 57: 1158-1164, 1976.
- BOOK, L.S.; HERBST, J.J. & JUNG, A.L. Carbohydrate malabsorption in necrotizing enterocolitis. Pediatrics, 57: 201-204, 1976.
- BORIS, A.; HURLEY, J.F.; TRMAL, T.; MALLON, J.P. & MATUSZEWSKI, D.S. Evidence for the promotion of bone mineralization by 1,25-dihydroxycholecalciferol in the rat unrelated to the correlation of deficiencies in serum calcium and phosphorus. J. Nutr., 108: 1899-1906, 1978.
- BOUGHEY, A.S. Man and the environment. 2<sup>nd</sup>.ed. New York, Macmillan Publishing, 1975.
- BOWIE, M.D.; BRINKMAN, G.L. & HANSEN, J.D.L. Diarrhoea in protein-calorie malnutrition. Lancet, 2: 550-551, 1963.
- BOYLE, I.T.; GRAY, R.W.; DeLUCA, H.F. Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25-dihydroxycholecalciferol. Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A., 68: 2131-2134, 1971.
- BRAND, J.C. & DARNTON-HILL, I. Lactase deficiency in Australian school children. Med.J.Aust., 145: 318-322, 1986.
- BRANDON, R. Conceptual Issues in Evolutionary Biology. An Anthology. ELLIOT SOBER (ed.). Cambridge, Ma., MIT, 1984. p.62-63.
- BRANDSTETTER, R.D.; CONETTA, R. & GLAZER, B. Lactose intolerance associated with Intal capsules. N.Engl.J.Med., 315: 1613-1614, 1986.

- BRASSEUR, D. & VIS, H.L. L'activité lactasique de la bordure en brosse de l'entérocyte. Influences génétiques et alimentaires. Acta Gastro-enterol. Belg., 47: 115-122, 1984.
- BROTHWELL, D. & SANDISON, A.T. Diseases in antiquity. A survey of the diseases, injuries and surgery of early populations. Springfield, Illinois, USA, 1967.
- BROWN, K.H.; BLACK, R.E. & PARRY, L. The effect of diarrhea on incidence of lactose malabsorption among Bangladeshi children (letter). Am. J. Clin. Nutr., 33: 2226-2227, 1980.
- BRUETON, M.J.; REGUSCI, A. & ANDERSON, C.M. Nutritional deprivation during protracted diarrhoea after acute gastroenteritis (letter). Arch. Dis. Child., 51: 989-990, 1976.
- BRYANT, G.D.; CHU, Y.K. & LOVITT, R. Incidence and aetiology of lactose intolerance. Med. J. Aust., 1: 1285-1288, 1970.
- BUISSERET, P.D.; HEINZELMANN, D.I.; YOULTEN, L.J.F. & LESSOF, M.H. Prostaglandin-synthesis inhibitors in prophylaxis of food intolerance. Lancet, 1: 906-907, 1978.
- BURBIGE, E.J. & CHIN, C.K. Effect of methotrexate on rat jejunal morphology and disaccharidases (abstract). Gastroenterology, 76: 1108, 1979.
- BUSHNELL, P.J. & DELUCA, H.F. Lactose facilitates the intestinal absorption of lead in weanling rats. Science, 211: 61-63, 1981.
- CAIRNS, J.; OVERBAUGH, J. & MILLER, S. The origin of mutants. Nature, 335: 142-145, 1988.
- CALLOWAY, D.H. & CHENOWETH, W.I. Utilization of nutrients in milk and wheat-based diets by men with adequate and reduced abilities to absorb lactose. Am. J. Clin. Nutr., 26: 939-951, 1973.
- CANAS, F.; BRAND, J.S.; NEUMAN, W.F. & TEREPKA, A.R. Some effects of vitamin D<sub>3</sub> on collagen synthesis in rachitic chick cortical bone. Am. J. Physiol., 216: 1092-1096, 1969.
- CARRERA, E.; NESHEIM, M.C. & CROMPTON, D.W.T. Lactose maldigestion in ascaris-infected preschool children. Am. J. Clin. Nutr., 39: 255-264, 1984.
- CASPARY, W.F. Diarrhoea associated with carbohydrate malabsorption. Clin. Gastroenterol., 15: 631-655, 1986.
- CAVALLI-SFORZA, L.L. Analytical review: some current problems of human population genetics. Am. J. Hum. Genet., 25: 82-104, 1973.

- CAVALLI-SFORZA, L.T.; STRATA, A.; BARONE, A. & CUCURACHI, L. Primary adult lactose malabsorption in Italy: regional differences in prevalence and relationship to lactose intolerance and milk consumption. Am.J.Clin.Nutr., 45: 748-754, 1987.
- CHAHUD ISEE, A.; AMES, C.Z.; DIAS CALDERÓN, A. & PRIETO, O.P. Intolerancia a la lactosa y giardiasis. Rev.Clin.Esp., 167: 41-44, 1982.
- CHANG, Y. & HEGSTED, D.M. Lactose and calcium transport in gut sacs. J.Nutr., 82: 297-300, 1964.
- CHILES, C.; WATKINS, J.B.; BARR, R.; PSAI, P.Y. & GOLDMAN, D.A. Lactose utilization in the newborn: role of colonic flora (abstract). Pediatr.Res., 13: 365, 1979.
- CHRISTOPHER, N.L. & BAYLESS, T.M. Role of the small bowel and colon in lactose-induced diarrhea. Gastroenterology, 60: 845-852, 1971.
- CLARK, P.A. & HARLAND, W.A. Experimental malabsorption with jejunal atrophy induced by colchicine. Br.J.Exp.Pathol., 44: 520-523, 1963.
- COCHET, B.; JUNG, A.; GRIESSEN, M.; BARTHOLDI, P.; SCHALLER, P. & DONATH, A. Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase deficient subjects. Gastroenterology, 84: 935-940, 1983.
- COELLO-RAMÍREZ, P.; GUTIÉRREZ-TOPETE, G. & LIFSHITZ, F. Pneumatose intestinal e intolerância aos açúcares em lactentes diarréicos (resumo). An.Nestlé, 83: 56, 1968.
- CDICM & OMS. Investigación biomédica: revisión de las normas éticas. Cron.O.M.S., 30: 393-395, 1976.
- COOK, G.C. Some observations on racial lactase deficiency. Proc.R.Soc.Med., 61: 1102-1104, 1968.
- COOK, G.C. Human intestinal lactase and Lamarckian evolution (letter). Lancet, 2: 1029, 1988.
- COOK, G.C.; ASP, N-G. & DAHLQVIST, A. Lactose absorption kinetics in Zambian African subjects. Br.J.Nutr., 30: 519-527, 1973.
- COOK, G.C. & KAJUBI, S.K. Tribal incidence of lactase deficiency in Uganda. Lancet, 1: 725-730, 1966.
- COOPER, G.R. & McDANIEL, V. The determination of glucose by the ortho-toluidine method (filtrate and direct procedure). In: MacDONALD, R.P. (ed.) Standard methods of clinical chemistry. Detroit, Clinical Chemistry Laboratories, 1970. v.6, p.159-170.

- CORDANO, A.; BAERTL, J.M. & GRAHAM G.G. Copper deficiency in infancy. Pediatrics, 34: 324-336, 1964.
- CORDANO, A.; PLACKO, R.P. & GRAHAM, G.G. Hipocupremia and neutropenia in copper deficiency. Blood, 28: 280-283, 1966.
- COSTA, R. Imigração italiana no Rio Grande do Sul. 2<sup>a</sup>.ed. Caxias do Sul, Universidade de Caxias, 1986.
- COX, J.A. & ELLIOT, F.G. Primary adult lactose intolerance in the Kivu Lake area: Rwanda and the Bushi. Am.J.Dig.Dis., 19: 714-723, 1974.
- CUATRECASAS, P.; LOCKWOOD, D.H.; CALDWELL, J.R. Lactase deficiency in the adult. Lancet, 1: 14-18, 1965.
- CZEIZEL, A.; FLATZ, G. & FLATZ, S.D. Prevalence of primary adult lactose malabsorption in Hungary. Hum. Genet., 64: 398-401, 1983.
- DAHLQVIST, A.; HAMMOND, B.; CRANE, R.K.; DUNPHY, J.V. & LITTMAN, A. Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults: preliminary report. Gastroenterology, 45: 488-491, 1963.
- DANSGAARD, W.; JOHNSEN, S.J.; REEH, N.; GUNDESTRUP, N.; CLAUSEN, H.B. & HAMMER, C.U. Climatic changes, Norsemen and modern man. Nature, 255: 24-28, 1975.
- DEBONGNIE, J.C.; NEWCOMER, A.D.; MCGILL, D.B. & PHILLIPS, S.F. Absorption of nutrients in lactase deficiency. Dig.Dis.Sci., 24: 225-231, 1979.
- DELUCA, H.J. 25-hydroxycholecalciferol, the probable metabolically active form of vitamin D. Isolation, identificatrion, and subcelullar localization. Am.J.Clin.Nutr., 22: 412-424, 1969.
- DELUCA, H.F. The kidney as an endocrine organ for the production of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, a calcium mobilizing hormone. N.Engl.J.Med., 289: 359-365, 1973.
- DIÉGUES, Jr., M. Etnias e culturas no Brasil. 5<sup>a</sup>.ed. São Paulo, Círculo do Livro, 1975. p.1-212.
- DINE, M.S. Evaluation of the free erythrocyte porphyrin(FEP) test in a private practice: the incidence of iron deficiency and increased lead absorption in 9-to 13-month-old infants. Pediatrics, 65: 303-306, 1980.
- DiPALMA, J.A. & NARVAEZ, R.M. Prediction of lactose malabsorption in referral patients. Dig.Dis.Sci., 33: 303-307, 1988.

- DOBZHANSKY, T.G. O homem em evolução. São Paulo, Polígono e Editora da Universidade de São Paulo, 1968.
- DUARTE, E. & OLIVEIRA, J.E.D. de. Intolerância à lactose em adultos. Rev. Bras. Pesq. Méd. Biol., 11: 105-109, 1978.
- DUCHIER, J. Intolérance au lactose par déficit en lactase (revue générale). Arch. Fr. Mal. App. Dig., 63: 513-531, 1974.
- DUQUE, A.F.; OSHIRO, R. & PONTES, J.F. Disaccharidase activity in the small intestine in normal adults. Contribution to methodology. Arg. Gastroenterol. (São Paulo), 14: 7-15, 1977.
- DURAND, P. Lattosuria idiopatica in una paziente con diarrea cronica ed acidosi. Minerva Pediatr., 10: 706-711, 1958.
- EASTWOOD, J.B.; BORDIER, P.J.; CLARKSON, E.M.; TUN CHOT, S. & DeWARDENER, H.E. The contrasting effects on bone histology of vitamin D and of calcium carbonate in the osteomalacia of chronic renal failure. Clin. Sci. Mol. Med., 47: 23-42, 1974.
- EASTWOOD, J.B.; HARRIS, E.; STAMP, T.C.B. & DeWARDENER, H.E. Vitamin D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. Lancet, 2: 1209-1211, 1976.
- EATON, S.B. & KONNER, M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. Special Article. N. Engl. J. Med., 312: 283-289, 1985.
- EDITORIAL. Lactose malabsorption and lactose intolerance. Lancet, 2: 831-832, 1979.
- EDITORIAL. Zinc bioavailability of human and cow's milk. Nutr. Rev., 44: 181-183, 1986.
- EDITORIAL. Essentiality of copper in humans. Nutr. Rev., 45: 176-180, 1987a.
- EDITORIAL. Infant feeding patterns. J. Trop. Pediatr., 33(Suppl.2): 14-21, 1987b.
- EDITORIAL. Iron deficiency - time for a community campaign? Lancet, 1: 141-142, 1987c.
- ELLIOT, F.G.; COX, J. & NYOMBA, B.L. Intolerance au lactose chez l'adulte en Afrique Centrale. Ann. Soc. Belg. Méd. Trop., 53: 113-132, 1973.
- EVANS, J.L. & ALI, R. Calcium utilisation and feed efficiency in the growing rat as affected by dietary calcium, buffering capacity, lactose and EDTA. J. Nutr., 92: 417-424, 1967.
- FAGUNDES Neto, U.; WEHBA, J.; SILVESTRINI, W.S. & STUMP, M.V. Intolerância aos carboidratos em crianças com diarréia aguda e crônica. J. Pediatr. (Rio de Janeiro), 49: 422-427, 1980.

- FAVUS, M.J.; COE, F.L.; KATHPALIA, S.C.; PORAT, A.; SEN, P.K. & SHERWOOD, L.M. Effects of chlorothiazide on 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, parathyroid hormone, and intestinal calcium absorption in the rat. Am.J.Physiol., 242: G575-G581, 1982.
- FAVUS, M.J.; MANGELSDORF, D.J.; TEMBE, V.; COE, B.J. & HAUSSLER, M.R. Evidence for in vivo upregulation of the intestinal vitamin D receptor during dietary calcium restriction in the rat. J.Clin.Invest., 82: 218-224, 1988.
- FERGUSON, A. Diagnosis and treatment of lactose intolerance. Br.Med.J., 283: 1423-1424, 1981.
- FERGUSON, A. & MAXWELL, J.D. Genetic aetiology of lactose intolerance. Lancet, 2: 188-191, 1967.
- FIGUEROA, R.B.; MELGAR, E.; JO, N. & GARCIA, O.L. Intestinal lactase deficiency in an apparently normal Peruvian population. Am.J.Dig.Dis., 16: 881-889, 1971.
- FLANAGAN, P.R.; CLUETT, J.; CHAMBERLAIN, M.J. & VALBERG, L.S. Dual-isotope method for determination of human zinc absorption: the use of a test meal of turkey meat. J.Nutr., 115: 111-122, 1985.
- FLATZ, G. Gene-dosage effect on intestinal lactase activity demonstrated in vivo. Am.J.Hum.Genet., 36: 306-310, 1984.
- FLATZ, G. Genetics of lactose digestion in humans. Adv.Hum.Genet., 16: 1-77, 1987.
- FLATZ, G.; HENZE, H.J.; PALABIYIKOGLU, E.; DAGALP, K. & TURKKAN, T. Distribution of the adult lactase phenotypes in Turkey. Trop.Geogr.Med., 38: 255-258, 1986.
- FLATZ, G.; HOWELL, J.N.; DOENCH, J. & FLATZ, S.D. Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber and malabsorber, in Germany. Hum.Genet., 62: 152-157, 1982.
- FLATZ, G. & ROTTHAUWE, H.W. Evidence against nutritional adaptation of tolerance to lactose. Hum.Genet., 13: 118-125, 1971.
- FLATZ, G. & ROTTHAUWE, H.W. Lactose nutrition and natural selection. Lancet, 2: 76-77, 1973.
- FLATZ, G. & ROTTHAUWE, H.W. The human lactase polymorphism: physiology and genetics of lactose absorption and malabsorption. Prog.Med.Genet., 2: 205-249, 1977.
- FLEMING, S.E. & ARCE, D.S. Volatile fatty acids: their production, absorption, utilization, and roles in human health. Clin.Gastroenterol., 15: 787-814, 1986.



- FOTHERBY, K.J. & HUNTER, J.O. Symptoms of food allergy. Clin.Gastroenterol., 14: 615-629, 1985.
- FRANCIS, R.M.; PEACOCK, M.; BARKWORTH, S.A. & MARSHALL, D.H. A comparison of the effect of sorbitol and glucose on calcium absorption in post-menopausal women. Am.J.Clin.Nutr., 43: 72-76, 1986.
- FREIRE-MAIA, N. Genética de populações humanas. São Paulo, HUCITEC e Ed. da Universidade de São Paulo, 1974.
- FREIRE-MAIA, N. Teoria da Evolução: de Darwin à Teoria Sintética. Belo Horizonte, Editora Itatiaia, 1988. v.2.
- GAÓN, D.; CHEKHERDEMIAN, M.; HARWICZ, R. & MEEROFF, J.C. Efecto de la cimetidina sobre la actividad de la lactasa en pacientes con úlcera duodenal. Acta Gastroent.Latinoam., 11: 285-290, 1981.
- GAÓN, D., CHEKHERDEMIAN, M. & MEEROFF, J.C. Lincomycin & metronidazole normalizes low jejunal lactase activity secondary to giardiasis (abstract). Gastroenterology, 78: 1170, 1980.
- GARABEDIAN, M.; TANAKA, Y.; HOLICK, M.F. & DELUCA, H.F. Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in thyroparathyroidectomized rats. Endocrinology, 94: 1022-1027, 1974.
- GARRIDO Jr., A.B.; MELLO, J.B. de; MOREIRA, A.A. & MATSUDA, M. Dissacaridases jejunais em 30 adultos brancos com úlcera duodenal. Arg.Gastroenterol.(S.Paulo), 13: 5-12, 1976a.
- GARRIDO Jr., A.B.; MELLO, J.B. de; MOREIRA, A.A.; MATSUDA, M. & LOPASSO, F.P. Manifestações clínicas após cirurgias por úlcera duodenal e suas relações com a atividade de dissacaridases. Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.São Paulo, 31: 372-378, 1976b.
- GENDREL, D.; DUPONT, C.; RICHARD-LENOBLE, D.; GENDREL, C.; NARDOU, M. & CHAUSSAIN, M. Milk lactose malabsorption in Gabon measured by the breath hydrogen test. J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr., 8: 545-547, 1989.
- GHISHAN, F.K.; STROOP, S. & MENEELY, R. The effect of lactose on the intestinal absorption of calcium and zinc in the rat during maturation. Pediatr.Res., 16: 566-568, 1982.
- GILAT, T.; DOLIZKY, F.; GELMAN-MALACHI, E. & TAMIR, I. Lactase in childhood - a nonadaptable enzyme. Scand.J.Gastroenterol., 9: 395-398, 1974.
- GRAY, R.W.; CALDAS, A.E.; ADAMS, N.D. & LEMANN, J., Jr. Calcium and plasma 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D vitamin D in health. Clin. Res., 25: 621A, 1977.

- GRIESSEN, M.; COCHET, B.; INFANTE, F.; JUNG, A.; BARTHOLDI, P.; DONATH, A.; LOIZEAU, E. & COURVOISIER, B. Calcium absorption from milk in lactase-deficient subjects. Am. J. Clin. Nutr., 49: 377-384, 1989.
- GUDMAND-HØYER, E. & JARNUM, S. The diagnosis of lactose malabsorption. Scand. J. Gastroenterol., 3: 129-139, 1968.
- GUDMAND-HØYER, E. & JARNUM, S. Lactose malabsorption in Greenland Eskimos. Acta Med. Scand., 186: 235-237, 1969.
- GUDMAND-HØYER, E. & SIMONY, K. Individual sensitivity to lactose in lactose malabsorption. Am. J. Dig. Dis., 22: 177-181, 1977.
- HALLORAN, B.P. & DELUCA, H.F. Vitamin D deficiency and reproduction in rats. Science, 204: 73-74, 1979.
- HALLORAN, B.P. & DELUCA, H.F. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. J. Nutr., 110: 1573-1580, 1980.
- HALSTED, C.H. & McINTYRE, P.A. Intestinal malabsorption caused by aminosalicic acid therapy. Arch. Intern. Med., 130: 935-939, 1972.
- HALSTED, C.H.; SHEIR, S.; SOURIAL, N. & PATWARDHAN, V.N. Small intestinal structure and absorption in Egypt; influence of parasitism and pellagra. Am. J. Clin. Nutr., 22: 744-754, 1969.
- HAMMOND, J.B. & LITTMANN, A. Disaccharide malabsorption. In: BERK, J.E. (ed.). Bockus Gastroenterology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders, 1985. v.3. p.1703-1718.
- HARRISON, G.G. Primary adult lactase deficiency: a problem in anthropological genetics. Am. Anthropol., 77: 812-835, 1975.
- HARTONG, W.A.; GOURLEY, W.K. & ARVANITAKIS, C. Giardiasis: clinical spectrum and functional-structural abnormalities of the small intestinal mucosa. Gastroenterology, 77: 61-69, 1979.
- HAUSSLER, M.R.; BAYLINK, D.J.; HUGHES, M.R.; BRUMBAUGH, P.F.; WERGEDAL, J.E.; SHEN, F.H.; NIELSEN, R.L.; COUNTS, S.J.; BURSAC, K.M. & McCAIN, T.A. The assay of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels. Clin. Endocrinol., 5: 151s-161s, 1976.
- HELLER, R.M.; KIRCHNER, S.G.; O'NEILL, J.A., Jr.; HOUGH, A.J.; HOWARD, L.; KRAMER, S.S. & GREEN, H.L. Skeletal changes of copper deficiency in infants receiving prolonged total parenteral nutrition. J. Pediatr., 92: 947-949, 1978.

- HENDRICKS, K.M. & WALKER, A. Zinc deficiency in inflammatory bowel disease. Nutr.Rev., 46: 401-408, 1988.
- HIRSCHHORN, N. & MOLLA, A. Reversible jejunal disaccharidase deficiency in cholera and other acute diarrheal diseases. Johns Hopkins Med.J., 125: 291-300, 1969.
- HO, M.W.; POVEY, S. & SWALLOW, D. Lactase polymorphism in adult british natives: estimating allele frequencies by enzyme assays in autopsy samples. Am.J.Hum.Genet., 34: 650-657, 1982.
- HOEGERMAN, S.F. & SCHENK, R.A. Evolution of lactase persistence (letter). Lancet: 1: 493, 1989.
- HOFFBRAND, A.V. & BROITMAN, S.A. Effect of chronic nutritional iron deficiency on the small intestinal disaccharidase activities of growing dogs. Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 130: 595-598, 1969.
- HOFFMAN, W.A.; PONS, J.A. & JANER, J.L. The sedimentation-concentration method in schistosomiasis manzoni. Puerto Rico J.Publ.Health Trop.Med., 9: 283-291, 1934.
- HOLZEL, A.; SCHWARZ, V. & SUTCLIFFE, C.H. Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. Lancet, 1: 1126-1128, 1959.
- HOSKINS, L.C.; WINAWER, S.J.; BROITMAN, S.A.; GOTTLIEB, L.S. & ZAMCHECK, N. Clinical giardiasis and intestinal malabsorption. Gastroenterology, 53: 265-279, 1967.
- HOWELL, J.N.; MELLMANN, J.; EHLERS, P. & FLATZ, G. Intestinal disaccharidase activities and activity ratios in a group of 60 adult German subjects. Hepatogastroenterology, 27: 208-212, 1980.
- HUFFER, W.E. Morphology and biochemistry of bone remodeling: possible control by vitamin D, parathyroid hormone, and other substancies. Lab.Invest., 59: 418-442, 1988.
- HUSSEIN, L.; FLATZ, S.D.; KUHNAU, W. & FLATZ, G. Distribution of human adult lactase phenotypes in Egypt. Hum.Hered., 32: 94-99, 1982.
- HYAMS, J.S.; BATRUS, C.L.; GRAND, R.J. & SALLAN, S.E. Cancer chemotherapy-induced lactose malabsorption in children. Cancer, 49: 646-650, 1982.
- HYAMS, J.S.; KRAUSE, P.J. & GLEASON, P.A. Lactose malabsorption following rotavirus infection in young children. J.Pediatr., 99: 916-918, 1981.

- IFEKWUNIGWE, A.E. Emergency treatment of large numbers of children with severe protein-calorie malnutrition. Am. J. Clin. Nutr., 28: 79-83, 1975.
- JAMESON, S. Effects of zinc deficiency in human reproduction. Acta Med. Scand., (Suppl. 593): 4-89, 1976.
- JAWORSKI, A.F.G. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of osteomalacia. Orthop. Clin. North. Am., 3: 623-652, 1972.
- JENKINS, T.; LEHMANN, H. & NURSE, G.T. Public health and genetic constitution of the San ("Bushmen"): carbohydrate metabolism and acetylator status of the !Kung of Tsumkwe in the North-western Kalahari. Br. Med. J., 2: 23-26, 1974.
- JOHNSON, A.H. The composition of milk. In: WEBB, B.H.; JOHNSON, A.H. & ALFORD, J.A. (eds.). Fundamentals of dairy chemistry. 2<sup>nd</sup> ed. Westport, Avi, 1983. p.1-57.
- JOHNSON, J.D.; KRETCHMER, N. & SIMOONS, F.G. Lactose malabsorption: its biology and history. Adv. Pediatr., 21: 197-237, 1974.
- JOHNSON, J.D.; SIMOONS, F.J.; HURWITZ, R.; GRANGE, A.; SINATRA, F.R.; SUNSHINE, P.; ROBERTSON, W.V.; BENNETT, P.H. & KRETCHMER, N. Lactose malabsorption among adult Indians of the Great Basin and American Southwest. Am. J. Clin. Nutr., 31: 381-387, 1978.
- KERN, F.; STRUTHERS, J.E. & ATTWOOD, W.L. Lactose intolerance as a cause of steatorrhea in an adult. Gastroenterology, 45: 477-487, 1963.
- KIEN, C.W.; LIECHTY, E.A.; MYERBERG, D.Z. & MULLETT, M.D. Dietary carbohydrate assimilation in the premature infant: evidence for a nutritionally significant bacterial ecosystem in the colon. Am. J. Clin. Nutr., 46: 456-460, 1987.
- KIEN, C.L.; SUMNERS, J.E.; STETINA, J.S.; HEIMLER, R. & GRAUSZ, J.P. A method for assessing carbohydrate energy absorption and its application to premature infants. Am. J. Clin. Nutr., 36: 910-916, 1982.
- KIMURA, M. Evolutionary rate at the molecular level. Nature, 217: 624-626, 1968.
- KING, J.L. & JUKES, T.H. Non-Darwinian evolution. Science, 164: 788-798, 1969.
- KNOWLES, S.E.; JARRETT, I.G.; FILSELL, O.H. & BALLARD, F.J. Production and utilization of acetate in mammals. Biochem. J., 142: 401-411, 1974.
- KRETCHMER, N. Memorial lecture: lactose and lactase - a historical perspective. Gastroenterology, 61: 805-813, 1971.

- KRETCHMER, N. The geography and biology of lactose digestion and malabsorption. Postgrad.Med.J., 53(Suppl.2): 65-72, 1977.
- KRETCHMER, N.; RANSOME-KUTI, O.; HURWITZ, R.; DUNGY, C. & ALAKIJA, W. Intestinal absorption of lactose in Nigerian ethnic groups. Lancet, 2: 392-395, 1971.
- KRIEGER, H.; MORTON, N.E.; AZEVÊDO, E.; FREIRE-MAIA, A. & YASUDA, N. Racial admixture in north-eastern Brazil. Ann.Hum.Genet., 29: 113-125, 1965.
- KRUH, J. Effects of sodium butyrate, a new pharmacological agent, on cells in culture. Mol.Cell.Biochem., 42: 65-82, 1982.
- KWIECINSKI, G.G.; PETRIE, G.I. & DELUCA, H.F. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. J.Nutr., 119: 741-744, 1989.
- LADAS, S.; PAPANIKOS, J. & ARAPAKIS, G. Lactose malabsorption in Greek adults: correlation of small bowel transit time with the severity of lactose intolerance. Gut, 23: 968-973, 1982.
- LANGMAN, C.B.; FAVUS, M.J.; BUSHINSKY, D.A. & COE, F.L. Effects of dietary calcium restriction on 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> net synthesis by rat proximal tubules. J.Lab.Clin.Med., 106: 286-292, 1985.
- LANZKOWSKY, P.; KARAYALCIN, G.; MILLER, F. & LANE, B.P. Disaccharidase values in iron deficient infants. J.Pediatr., 99: 605-608, 1981.
- LATYMER, E.A. & WOODLEY, S.C. In vivo incorporation of <sup>14</sup>C into plasma fractions of pigs after injection of (U-<sup>14</sup>C) sodium acetate into the colon. Proc. Nutr. Soc., 42: 12A-17A, 1983.
- LEICHTER, J. & LEE, M. Lactose intolerance in Canadian West Coast Indians. Am.J.Dig.Dis., 16: 809-813, 1971.
- LEMBER, M. & TAMM, A. Lactose absorption and milk drinking habits in Estonians with myocardial infarction. Br.Med.J., 296: 95-96, 1988.
- LIEB, J. Prostaglandin-synthesis inhibitors in prophylaxis of food intolerance. Lancet, 2: 157, 1978.
- LIEB, J. Lactose intolerance. N.Engl.J.Med., 302: 178, 1980.
- LIFSHITZ, F.; COELLO-RAMIREZ, P. & CONTRERAS-GUTIERREZ, M.L. The response of infants to carbohydrate oral loads after recovery from diarrhea. J.Pediatr., 79: 612-617, 1971.

- LIFSHITZ, F.; TEICHBERG, S. & WAPNIR, R.A. Cyclic AMP - mediated jejunal secretion in lactose-fed malnourished rats. Am.J.Clin.Nutr., 41: 1265-1269, 1985.
- LIMA, A.D.; SOARES, J.B.; GRECO, J.B.; GALIZZI, J. & CANÇADO, J.R. Química do sangue. In: Métodos de Laboratório Aplicados à Clínica. 5ª.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977. p.42.
- LISKER, R. & AGUILAR, L. Double blind study of milk lactose intolerance. Gastroenterology, 74: 1283-1285, 1978.
- LISKER, R.; GONZALEZ, B. & DALTABUIT, M. Recessive inheritance of the adult type of intestinal lactase deficiency. Am.J.Hum.Genet., 27: 662-664, 1975.
- LISKER, R. & MEZA-CALIX, A.A. Intestinal lactase deficiency and milk drinking habits. Rev.Invest.Clin., 28: 109-112, 1976.
- LOOMIS, W.F. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. Science, 157: 501-506, 1967.
- LORENTE, F.; FONTAN, G.; JARA, P.; CASAS, C.; GARCIA-RODRIGUEZ, M.C. & OJEDA, J.A. Defective neutrophil motility in hypovitaminosis D rickets. Acta Paediatr.Scand., 65: 695-699, 1976.
- LOZOFF, B. Methodologic issues in studying behavioral effects of infant iron-deficiency anemia. Am.J.Clin.Nutr., 50: 641-654, 1989.
- LUND, B. & SØRENSEN, D.H. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in serum and its relation to sunshine, age and vitamin D intake in the Danish population. Scand.J.Clin.Invest., 39: 23-30, 1979.
- MacLEAN, W.C., Jr. & FINK, B.B. Lactose malabsorption by premature infants: magnitude and clinical significance. J.Pediatr., 97: 383-388, 1980.
- MacLEAN, W.C., Jr.; LOPEZ de ROMANA, G.; MASSA, E. & GRAHAM, G.C. Nutritional management of chronic diarrhea and malnutrition: primary reliance on oral feeding. J.Pediatr., 97: 316-323, 1980.
- MAESTRI Filho, M.J. A origem do escravo gaúcho e o tráfico escravista na capitania do Rio Grande de São Pedro do Sul. In: Quilombos e quilombolas em terras gaúchas. Caxias do Sul, Universidade de Caxias, 1979. p.57-64.
- MAGGI, R.; SAYAGUES, B.; FERNANDEZ, A.; ROMERO, B.; BARUSSO, P.; HERNANDEZ, C.; MAGARIÑOS, M.; MENDEZ, G.; DILASCIO, C. & MARTELL, M. Lactose malabsorption and intolerance in Uruguayan population by breath hydrogen test (H<sub>2</sub>). J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr., 6: 373-376, 1987.

- MARCONDES, E.; BARBIERI, D. CAMPOS, J.V.M., QUARENTEI, G.; BRITO, T. de & SETIAN, N. Enzimas intestinais na desnutrição. Arg. Gastroenterol. (São Paulo), 7: 151-159, 1970.
- MASON, K.E.; BURNS, W.A. & SMITH, J.C., Jr. Testicular damage associated with zinc deficiency in pre and postpubertal rats: response to zinc repletion. J.Nutr., 112: 1019-1028, 1982.
- MAYO, D. Alternative hypotheses of evolution. In: Natural selection and its constraints. London, Academic Press, 1983. p.1-6.
- MAYR, E. Typological versus Population Thinking. In: ELLIOT SOBER(ed.). Conceptual Issues in Evolutionary Biology. An anthology. Cambridge, Ma, MIT, 1984. p.14-17.
- McCRACKEN, R.D. Lactase deficiency: an example of dietary evolution. Curr.Antropol., 12: 479-517, 1971.
- MORII, H. & DELUCA, H.F. Relationship between vitamin D deficiency, thyrocalcitonin, and parathyroid hormone. Am.J.Physiol., 213: 358-362, 1967.
- MUKHERJEE, M.D.; SANDSTEAD, H.H.; RATNAPARKHI, M.V.; JOHNSON, L.K.; MILNE, D.B. & STELLING, H.P. Maternal zinc, iron, folic acid, and protein nutriture and outcome of human pregnancy. Am.J.Clin.Nutr., 40: 496-507, 1984.
- MÜLLER, T.L. Colônia alemã - 160 anos de história. Caxias do Sul. Universidade de Caxias, 1984.
- NARBAITZ, R.; STUMPF, W.E.; SAR, M.; HUANG, S. & DELUCA, H.F. Autoradiographic localization of target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in bones from fetal rats. Calcif.Tissue Int., 35: 177-182, 1983.
- NEER, R.M. Calcium and inorganic phosphate homeostasis. In: RESNICK, D. & NIWAYAMA, G. Diagnosis of bone and joint disorders. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Saunders, 1988. v.4. p.927-953.
- NEI, M. & SAITOU, N. Genetic relationship of humans populations and ethnic differences in relation to drugs and food. In: KALOW, W.; GOEDDE, H.W. & AGARWAL, D.P.(eds.). Ethnic differences in reactions to drugs and other xenobiotics. New York, Alan R. Liss, 1986. p.21-37.
- NEWCOMER, A.D. Disaccharidase deficiencies. Mayo Clin.Proc., 48: 648-652, 1973.

- NEWCOMER, A.D. Milk, lactase and gene distribution (editorial). Am. J. Dig. Dis., 23: 961-962, 1978.
- NEWCOMER, A.D.; THOMAS, P.J.; MCGILL, D.B. & HOFFMANN, A.F. Lactase deficiency: a common genetic trait of the American Indian. Gastroenterology, 72: 234-237, 1977.
- NGUYEN, K.N.; WELSH, J.D.; MANION, C.V. & FICKEN, V.J. Effect of fiber on breath hydrogen response and symptoms after oral lactose in lactose malabsorbers. Am. J. Clin. Nutr., 35: 1347-1351, 1982.
- NÓBREGA, F.J. & YIN, L. Estudo da absorção e tolerância à lactose em população adulta de bom nível sócio-econômico, realizado na cidade de São Paulo. Rev. Bras. Clín. Terap., 13: 327-330, 1984.
- NORDIN, B.E.C. The calcium debate (editorial). Med. J. Aust., 148: 608-609, 1988.
- NORMAN, D.A.; MORAWSKI, S.G. & FORDTRAN, J.S. Influence of glucose, fructose, and water movement on calcium absorption in the jejunum. Gastroenterology, 78: 22-25, 1980.
- O'BRIEN, P.C. & SHAMPO, M.A. Statistics for clinicians. 2. Graphic displays - histograms, frequency polygons, and cumulative distributions polygons. Mayo Clin. Proc., 56: 126-128, 1981.
- OLATUNBOSUN, D.A. & ADADEVOH, B.K. Lactase deficiency in Nigerian. Am. J. Dig. Dis., 16: 909-914, 1971.
- OMDAHL, J.L. & DELUCA, H.F. Regulation of vitamin D metabolism and function. Physiol. Rev., 53: 327-372, 1973.
- O.M.S. Declaración de Helsinki: Recomendaciones para orientar a los medicos en la investigación clínica. Cron. O.M.S., 19: 30-32, 1965.
- OSKI, F.A. Is bovine milk a health hazard? Pediatrics, 75(Suppl): 182-186, 1985.
- PAES, I.C.; SEARL, P.; RUBERT, M.W. & FALDON, W.W. Intestinal lactase deficiency and saccharide malabsorption during oral neomycin administration. Gastroenterology, 53: 49-58, 1967.
- PAIGE, D.M.; BAYLESS, T.M.; MELLITS, E.D. & DAVIS, L. Lactose malabsorption in preschool black children. Am. J. Clin. Nutr., 30: 1018-1020, 1977.
- PECOUD, A.; DONZEL, P. & SCHELLING, J.L. Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. Clin. Pharmacol. Ther., 17: 469-474, 1975.



- PERLOW, W. BARAONA, E. & LIEBER, C.S. Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics. Gastroenterology, 72: 680-684, 1977.
- PITT, M.J. Rickets and osteomalacia. In: RESNICK, D. & NIWAYAMA, G. (eds.). Diagnosis of Bone and Joint disorders. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Saunders, 1988. v.4. p.2086-2126.
- PRICE, P.A. & BAUKOL, S.A.  $1,25(OH)_2D_3$  increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells. J. Biol. Chem., 225: 11660-11663, 1980.
- PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED STATES. PAG ad hoc working group on milk intolerance - nutritional implications. P.A.G. Bull., 2(2): 7-11, 1972.
- RACE, T.F.; PAES, I.C. & FALDON, W.W. Intestinal malabsorption induced by oral colchicine. Comparison with neomycin and cathartic agents. Am. J. Med. Sci., 259: 32-41, 1970.
- RANSOME-KUTI, O.; KRETCHMER, N.; JOHNSON, J.D. & GRIBBLE, J.T. A genetic study of lactose digestion in Nigerian families. Gastroenterology, 68: 431-436, 1975.
- RASMUSSEN, H.; BORDIER, P.; KUROKAWA, K.; NAGATA, N. & OGATA, E. Hormonal control of skeletal and mineral homeostasis. Am. J. Med., 56: 751-758, 1974.
- RASMUSSEN, H.; DELUCA, H.F.; ARNAUD, C.; HAWKER, C. & VON STEDINGK, M. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone. J. Clin. Invest., 42: 1940-1946, 1963.
- RAVICH, W.J. & BAYLESS, T.M. Carbohydrate absorption and malabsorption. Clin. Gastroenterol., 12: 335-355, 1983.
- REEVES, P.G. & O'DELL, B.L. Zinc deficiency in rats and angiotensin-converting enzyme activity: comparative effects on lung and testis. J. Nutr., 118: 622-626, 1988.
- REINHARD, K.J. Cultural ecology of prehistoric parasitism on the Colorado plateau as evidenced by coprology. Am. J. Phys. Anthropol., 77: 355-366, 1988.
- RIELLA, M.C. Suporte nutricional parenteral e enteral. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1985. p.233-252.
- RINALDI, E.; ALBINI, L.; COSTAGLIOLA, C.; DE ROSA, G.; AURICCHIO, G.; DE VIZIA, B. & AURICCHIO, S. High frequency of lactose absorbers among adults with idiopathic senile and presenile cataract in a population with a high prevalence of primary adult lactose malabsorption. Lancet, 1: 355-357, 1984.
- RINGROSE, R.E.; THOMPSON, J.B. & WELSH, J.D. Lactose malabsorption and steatorrhea. Am. J. Dig. Dis., 17: 533-538, 1972.

- ROBERTS, D.F. Migration and genetic change. Hum.Biol., 60: 521-539, 1988.
- ROEDIGER, W.E.W. & MOORE, A. Effect of short chain fatty acids in sodium absorption in isolated human colon perfused through the vascular bed. Dig.Dis.Sci., 26: 100-106, 1981.
- ROOT, A.W.; DUCKETT, G.; SWEETLAND, M. & REITER, E.O. Effects of zinc deficiency upon pituitary function in sexually mature and immature male rats. J.Nutr., 109: 958-964, 1979.
- ROSADD, J.L.; SOLOMONS, N.W.; LISKER, R. & BOURGES, H. Enzyme replacement therapy for Primary Adult Lactase Deficiency. Effective reduction of lactose malabsorption and milk intolerance by direct addition of beta-galactosidase to milk at mealtime. Gastroenterology, 87: 1072-1082, 1984.
- ROSENSWEIG, N.S.; HUANG, S.S. & BAYLESS, T.M. Transmission of lactose intolerance. Lancet, 2: 777, 1967.
- RUPPIN, H.; BAR-MEIR, S.; SOERGEL, K.H.; WOOD, C.M. & SCHMITT, M.G., Jr. Absorption of short-chain fatty acids by the colon. Gastroenterology, 78: 1500-1507, 1980.
- SAHI, T. The inheritance of selective adult-type lactose malabsorption. Scand.J.Gastroenterol., 9(Suppl.30): 1-73, 1974.
- SAHI, T.; ISOKOSKI, M.; JUSSILA, J.; LAUNIALA, K.; & PYORALA, K. Genetic control of lactose malabsorption. Arch.Fr.Mal.App.Dig., 61: 41c, 1972.
- SAHI, T.; ISOKOSKI, M.; JUSSILA, J.; LAUNIALA, K. & PYORALA, K. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. Lancet, 2: 823-826, 1973.
- SAHI, T. & LAUNIALA, K. More evidence for the recessive inheritance of selective adult-type lactose malabsorption. Gastroenterology, 73: 231-232, 1977.
- SAHI, T. & LAUNIALA, K. Manifestation and occurrence of selective adult-type lactose malabsorption in Finnish teenagers; a follow-up study. Am.J.Dig.Dis., 23: 699-704, 1978.
- SANDSTEAD, H.H. Copper bioavailability and requirements. Am.J.Clin.Nutr., 35: 809-814, 1982.
- SANDSTEAD, H.H. Zinc: essentiality for brain development and function. Nutr.Rev., 43: 129-137, 1985.
- SANDSTROM, B.; CEDERBLAD, A. & LONNERDAL, B. Zinc absorption from human milk, cow's milk, and infant formulas. Am.J.Dis.Child., 137: 726-729, 1983.

- SAUNDERS, D.R. & WIGGINS, H.S. Conservation of mannitol, lactulose, and raffinose by the human colon. Am.J.Physiol., 241: G397-G402, 1981.
- SAVILAHTI, E.; LAUNIALA, K. & KUITUNEN, P. Congenital lactase deficiency. Arch.Dis.Child., 58: 246-252, 1983.
- SAY, B.; OZSOYLU, S. & BERKEL, I. Geophagia associated with iron deficiency anemia, hepatosplenomegalia, hypogonadism and dwarfism. A syndrome probably associated with zinc deficiency. Clin.Pediatr.(Phila.), 8: 661-668, 1969.
- SCHNEIDER, H. & SALZANO, F.M. Gm allotypes and racial admixture in two brazilian populations. Hum.Genet., 53: 101-105, 1979.
- SCRIMSHAW, N.S. & MURRAY, E.B. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. Am.J.Clin.Nutr., 48(Suppl.4): 1079-1159, 1988.
- SEAKINS, J.M.; ELLIOTT, R.B.; QUESTED, C.M. & MATATUMUA, A. Lactose malabsorption in Polynesian and white children in the southwest Pacific studied by breath hydrogen technique. Br.Med.J., 295: 876-878, 1987.
- SEELY, S. Diagnosis and treatment of lactose intolerance (letter). Br.Med.J., 284: 598, 1982.
- SEGALL, J.J. Hypothesis. Is lactose a dietary risk factor for ischaemic heart disease? Int.J.Epidemiol., 9: 271-276, 1980.
- SESHADRI, S. & GOPALDAS, T. Impact of iron supplementation on cognitive functions in preschool and school-aged children: the Indian experience. Am.J.Clin.Nutr., 50: 675-686, 1989.
- SEVÁ-PEREIRA, A. Malabsorção de lactose do adulto em uma população brasileira. Campinas, 1981. (Tese, Universidade Estadual de Campinas).
- SEVÁ-PEREIRA, A. & BEIGUELMAN, B. Mabsorção primária de lactose em brasileiros adultos caucasoídes, negróides e mongolóides sadios. Arg.Gastroenterol.(São Paulo), 19: 133-138, 1982.
- SEVÁ-PEREIRA, A.; MAGALHÃES, A.F.N. & QUEIROZ, L. de S. Pneumatose intestinal (atualização). Arg. Gastroenterol.(São Paulo), 11: 167-172, 1974b.
- SEVÁ-PEREIRA, A.; QUEIROZ, L. de S. & MAGALHÃES, A.F.N. Pneumatose intestinal; estudo clínico-patológico de 11 casos. Arg.Gastroenterol.(São Paulo), 11: 157-165, 1974a.
- SEVÁ-PEREIRA, A.; MAGALHÃES, F.N.; PEREIRA-FILHO, R.A. & BEIGUELMAN, B. Primary adult lactose malabsorption, a common genetic trait among southeastern brazilians. Rev.Brasil.Genet., 6(4): 747-759, 1983.

- SHEIKH, M.S.; SANTA ANA, C.A.; NICAR, M.J.; SCHILLER, L.R. & FORDTRAN, J.S. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. N.Engl.J.Med., 317: 532-536, 1987.
- SHNEERSON, J.M. & GAZZARD, B.G. Reversible malabsorption caused by methyl dopa. Br.Med.J., 2: 1456-1457, 1977.
- SHORROCKS, B. Seleção natural. In: A origem da diversidade. As bases genéticas da evolução. São Paulo, EDUSP, 1980. p.7-66.
- SIMOONS, F.J. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations. II. A culture historical hypothesis. Am.J.Dig.Dis., 15: 695-710, 1970.
- SIMOONS, F.J. The determinants of dairying and milk use in the old world: ecological, physiological, and cultural. Ecol.Food Nutr., 2: 83-90, 1973.
- SIMOONS, F.J. The geographic hypothesis and lactose malabsorption; a weighing of the evidence. Am.J.Dig.Dis., 23: 963-980, 1978.
- SIMOONS, F.J. Age of onset of lactose malabsorption. Pediatrics, 66: 646-648, 1980.
- SIMOONS, F.J. A geographic approach to senile cataracts. Possible links with milk consumption, lactase activity and galactose metabolism. Dig.Dis.Sci., 27: 257-264, 1982.
- SIMOONS, F.J.; JOHNSON, J.D. & KRETCHMER, N. Perspective on milk-drinking and malabsorption of lactose. Pediatrics, 59: 98-109, 1977.
- SINGH, A.; DAY, B.A.; DeBOLT, J.E.; TROSTMANN, U.H.; BERNIER, L.L.; DEUSTER, P.A. Magnesium, zinc, and copper status of US Navy SEAL trainees. Am.J.Clin.Nutr., 49: 695-700, 1989.
- SKUTCHES, C.L.; HOLROYDE, C.P.; MYERS, R.N.; PAUL, P. & REICHARD, G.A. Plasma acetate turnover and oxidation. J.Clin.Invest., 64: 708-715, 1979.
- SMITH, P.J. n-Butyrate alters chromatin accessibility to DNA repair enzymes. Carcinogenesis, 7: 423-429, 1986.
- SOCHA, J.; KSIAZIK, J.; FLATZ, G. & FLATZ, S.D. Prevalence of primary adult malabsorption in Poland. Ann.Hum.Biol., 11: 311-316, 1984.
- SOEWONDO, S.; HUSAINI, M. & POLLITT, E. Effects of iron deficiency on attention and learning processes in preschool children: Bandung, Indonesia. Am.J.Clin.Nutr., 50: 667-674, 1989.

- SOLOMONS, N.W. Biological availability of zinc in humans. Am. J. Clin. Nutr., 35: 1048-1075, 1982.
- SOURNIA, J.C. & RUFFIE, J. As epidemias na história do homem. Lisboa, Edições 70, 1984.
- SPARVOLI, A.C. Malabsorção de lactose do adulto em uma população nordestina. Campinas, 1989. (Tese, Universidade Estadual de Campinas).
- SPINELLI, D.; VOTA, M.G.; FORMENTI, F.; ACCETTA, S.; CAREDDU, P.; ROGGERO, P.; IMBRIANO, A. & VOLPE, C. Idiopathic Presenile and Senile Cataract Formation and Changes in Lactase Activity. Fortschr. Ophthalmol., 84: 666-668, 1987.
- SRIRATANABAN, A. & THAYER, W.R., Jr. Small intestinal disaccharidase activities in experimental iron and protein deficiency. Am. J. Clin. Nutr., 24: 411-415, 1971.
- STEPHENSON, L.S. & LATHAM, M.C. Lactose intolerance and milk consumption: the relation of tolerance to symptoms. Am. J. Clin. Nutr., 27: 296-303, 1974.
- STEPHENSON, L.S. & LATHAM, M.C. Lactose tolerance tests as a predictor of milk intolerance. Am. J. Clin. Nutr., 28: 86-88, 1975.
- STERN, C. The origin of human diversity. In: Principles of human genetics. 3<sup>rd</sup> ed. San Francisco, Freeman and Company, 1973. p.842-870.
- STRAIN, J.J. Milk Consumption, Lactose and Copper in the Aetiology of ischaemic heart disease. Med. Hypotheses, 25: 99-101, 1988.
- STRICKBERGER, M.W. Genetics. 3<sup>rd</sup> ed. New York, Macmillan, 1985.
- SUNSHINE, P. & KRETCHMER, N. Studies of small intestine during development; III. Infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharides. Pediatrics, 34: 38-50, 1964.
- SUTTON, R.E. & HAMILTON, J.R. Tolerance of young children with severe gastroenteritis to dietary lactose: a controlled study. Can. Med. Assoc. J., 99: 980-982, 1968.
- TANAKA, Y. & DELUCA, H.F. Role of 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> in maintaining serum phosphorus and curing rickets. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 71: 1040-1044, 1974.
- TJELLESEN, L. & CHRISTIANSEN, C. Vitamin D metabolites in normal subjects during one year. A longitudinal study. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 43: 85-90, 1983.
- TORO, G. & ACKERMANN, P.G. Practical Clinical Chemistry. Boston, Little, Brown and Company, 1975. p.115.

- TREMAINE, W.J.; NEWCOMER, A.D.; RIGGS, B.L. & MCGILL, D.B. Calcium absorption from milk in lactase-deficient and lactase-sufficient adults. Dig. Dis. Sci., 31: 376-378, 1986.
- TRONCON, L.E.A.; COLLARES, E.F.; OLIVEIRA, R.B.; PADOVAN, W. & MENEGHELLI, U.G. Mal-absorção de lactose em pacientes adultos do hospital de clínicas de Ribeirão Preto. Arg. Gastroenterol. (São Paulo), 18: 106-112, 1981.
- 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. Arg. Gastroenterol. (São Paulo), 20: 8-12, 1983.
- TUNNESSEN, W.W. & OSKI, F.A. Consequences of starting whole cow milk at 6 months of age. J. Pediatr., 111: 813-816, 1987.
- URBAN, E. & PENA, M. Failure of lactose and glucose to influence in vivo intestinal calcium transport in normal rats. Digestion, 15: 18-27, 1977.
- VASCONCELLOS, D. & FONTE, L.Q. Deficiência intestinal de lactase no adulto. Aspectos clínicos-funcionais. Ars Cvrandi, 18(1): 37-44, 1985.
- VEGA-FRANCO, L.; PLAZA, M.B.; MEZA, C.C.; LARA, R.A.; TOCA, T.P.; & BERNAL, R.M. Absorción de la lactosa en parasitosis del intestino. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx., 39: 413-421, 1982.
- VIEIRA, E.F. Geografia da População. Porto Alegre, Sagra, 1985. p.11-135.
- VIK, T.; TRY, K. & STRØMME, J.H. The vitamin D status of man at 70° North. Scand. J. Clin. Invest., 40: 227-232, 1980.
- WALTER, T. Infancy: mental and motor development. Am. J. Clin. Nutr., 50: 655-666, 1989.
- WASSERMANN, R.H. & LENGEMANN, F.W. Further observations on lactose stimulation of the gastrointestinal absorption of calcium and strontium in the rat. J. Nutr., 70: 377-384, 1960.
- WATSON, W.C. & MURRAY, D. Lactase deficiency and jejunal atrophy associated with administration of conovid. Lancet, 1: 65-67, 1966.
- WEBER, J.C.; PONS, V. & KODICEK, E. The localization of 1,25-dihydroxycholecalciferol in bone cell nuclei of rachitic chicks. Biochem. J., 125: 147-150, 1971.
- WEHBA, J.; FAGUNDES Neto, U. & SILVESTRINI, W. Evaluation of the capacity to absorb lactose. Study carried out in a population of Indians at "Alto Xingu", Brazil (abstract). Arg. Gastroenterol. (São Paulo), 14: 232, 1977.

- 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.
- WEN, C-P.; ANTONOWICZ, I.; TOVAR, E.; MCGANDY, R.B. & GERSHOFF, S.N. Lactose feeding in lactose-intolerant monkeys. Am. J. Clin. Nutr., 26: 1224-1228, 1973.
- WIENTROUB, S.; WINTER, C.C.; WAHL, S.M. & WAHL, L.M. Effect of vitamin D deficiency on macrophage and lymphocyte function in the rat. Calcif. Tissue Int., 44: 125-130, 1989.
- WILSON, F.A. & HOYUMPA, A.M., Jr. Ethanol and small intestinal transport. Gastroenterology, 76: 388-403, 1979.
- WILSON, J.F.; LAHEY, M.E. & HEINER, D.C. Studies on iron metabolism: V. Further observations on cow's milk-induced gastrointestinal bleeding in infants with iron-deficiency anemia. J. Pediatr., 84: 335-344, 1974.
- WOOD, R.J.; GERHARDT, A. & ROSENBERG, I.H. Effects of glucose and glucose polymers on calcium absorption in healthy subjects. Am. J. Clin. Nutr., 46: 699-701, 1987.
- WOOD, R.J. & HANSSEN, D.A. Effect of milk and lactose on zinc absorption in lactose-intolerant postmenopausal women. J. Nutr., 118: 982-986, 1988.
- WOTEKI, C.E.; WESER, E. & YOUNG, E.A. Lactose malabsorption in Mexican-American adults. Am. J. Clin. Nutr., 30: 470-475, 1977.
- YEHUDA, S. & YUDIM, M.B.H. Brain iron: a lesson from animal models. Am. J. Clin. Nutr., 50: 618-629, 1989.
- ZHENG, J.-J.; WOOD, R.J. & ROSENBERG, J.H. Enhancement of calcium absorption in rats by coadministration of glucose polymer. Am. J. Clin. Nutr., 41: 243-245, 1985.