

# INTOLERÂNCIA A LACTOSE E GALACTOSEMIA: IMPORTÂNCIA DOS PROCESSOS METABÓLICOS

## LACTOSE INTOLERANCE AND GALACTOSEMIA: THE IMPORTANCE OF METABOLIC PROCESSES

GUSTAVO GONÇALVES SILVA<sup>1\*</sup>, LEONARDO DE ARAÚJO LOPES<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA Ipatinga M.G.; 2. Farmacêutico, Mestre pela Universidade Federal de Ouro Preto, Docente do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA Ipatinga M.G e Docente curso do medicina pela UNIVAÇO.

\* Faculdade ÚNICA de Ipatinga – Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-779. [gustavoichbin@gmail.com](mailto:gustavoichbin@gmail.com)

Recebido em 17/06/2015. Aceito para publicação em 31/07/2015

### RESUMO

A Intolerância a Lactose e a Galactosemia são doenças caracterizadas por erros de metabolização, compartilhada por ambas. Entretanto, enquanto na galactosemia se caracteriza pela falta de uma ou mais enzimas que irão degradar a galactose como a galactose-1-fosfato uridiltransferase, na intolerância a Lactose o erro é pela falta de produção da enzima lactase. A intolerância é facilmente confundida com alergia a proteína do leite, a qual é uma alergia alimentar. Essas doenças tem como recomendação a restrição de alimentos lácteos. Contudo, a privação destes pode provocar no indivíduo a falta de cálcio gerando diversos outros problemas, visto que o cálcio contribui para a contração muscular e transmissão do impulso nervoso, dentre diversos outros processos. O conhecimento das vias de metabolização desses dissacarídeos é fundamental para o entendimento da doença como um todo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Metabolismo, enzimologia, terapia, complicações, biossíntese.

### ABSTRACT

The Lactose intolerance and galactosemia are diseases characterized by errors of metabolism, shared by both. Yet while in galactosemia is characterized by the absence of one or more enzymes that will degrade galactose, as galactose-1-phosphate uridyltransferase in Lactose intolerance, the error, is the lack of production of the enzyme lactase. Intolerance is easily confused with allergies to milk protein, which is a food allergy. These diseases have as a recommendation to restriction of dairy foods. However, this deprivation may result in lack of calcium individual generating several other problems, since calcium contributes to muscle contraction and nerve impulse transmission, among many other processes. Knowledge of the metabolic pathways of these disaccharides is critical to the understanding of the disease as a whole.

**KEYWORDS:** Metabolism, enzymology, therapy, complications, biosynthesis.

### 1. INTRODUÇÃO

Conhecer os processos bioquímicos da metabolização de diversos compostos faz parte para entender de uma maneira aprofundada como funciona as enzimas e outros subprodutos derivados do catabolismo da lactose, visto que a intolerância a lactose (IL) e a galactosemia são doenças provenientes pela falta da ação de algumas enzimas nas suas vias metabólicas. De forma geral a intolerância à lactose é a incapacidade de absorver a lactose presente no leite. Em torno de 75% da população mundial tem a intolerância à lactose, no Brasil 57% da população branca apresenta intolerância, mas o número é maior entre os brasileiros negros (80%) e de origem japonesa (100%), a IL se caracteriza pela falta da ação da enzima lactase, responsável por hidrolisar a lactose em galactose, da mesma forma a galactosemia, que compartilha parte da via metabólica da lactose, ocorre pela falta da ação de uma ou mais enzimas responsáveis pela sua catabolização.<sup>1,2</sup>

A deficiência de lactase conduz à má-digestão de lactose e consequente intolerância, conforme a lactose não digerida passa pelo colón, é fermentada por bactérias, havendo produção de ácidos orgânicos de cadeia curta e gases, resultando em cólicas, dor e diarreia. A quantidade de lactose que irá causar sintomas varia de indivíduo para indivíduo, dependendo da dose de lactose ingerida, o grau de deficiência de lactase e a forma de alimento consumido.<sup>3,4</sup>

A galactosemia pode resultar em complicações com risco de vida, incluindo problemas de alimentação, falha de crescimento, lesão hepatocelular, sangramento, cataratas, etc.<sup>5</sup>

Nos últimos anos a lactose vem sendo considerada como o vilão da alimentação, entretanto não se deve abolir da dieta alimentos lácteos, visto a importância do

consumo de leite, que é a principal fonte de cálcio, responsável pela transmissão do impulso nervoso, coagulação, entre outros processos.

O objetivo do trabalho é através de revisões de literatura explicar o que é a intolerância à lactose e a galactosemia e a importância do seu metabolismos.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura por meio de pesquisas bibliográficas, sendo selecionados artigos e livros em português e inglês, com data após o ano 2001, usando os bancos de dados *Google Acadêmico*, *SciELO*, *PubMed*. As palavras-chave utilizadas foram: lactose, galactose, galatosemia, cálcio, intolerância a lactose. Realizou-se uma leitura analítica e seletiva das fontes de interesse de acordo com a qualidade e relevância do conteúdo ao tema proposto, em seguida ocorreu a construção e apresentação da artigo.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Lactose e Lactase

A lactose (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>) é encontrada apenas no leite materno, apresentando diferentes concentrações nos mamíferos, 100g de leite de vaca desnatado existe 4,9g de lactose e em 100 ml de leite humano, 7g de lactose<sup>17</sup>, o leite é constituído de lactose (4,90%), a água (87,30%), gordura (3,80%), proteínas (3,30%) e minerais (0,72%). As proteínas do soro do leite apresentam uma estrutura globular contendo algumas pontes de dissulfeto, que conferem um grau de estabilidade estrutural.<sup>1,2</sup>

A lactose (4-O(β-D-galactopiranosil)-D-glicose) é degradada pela enzima lactase (FIG.1) e é responsável pelo sabor levemente adocicado do leite, é importante observar que na degradação da lactose umas das vias metabólicas possíveis, tem como resultado a iniciação da via glicólica. A lactose pode estar presente em formulações de medicamentos, sendo utilizada como edulcorante, estabilizante ou para completar o conteúdo final dando sabor adocicado às medicações, como por exemplo, em analgésicos e antitérmicos. Na indústria de laticínios, o teor de lactose no leite é determinado pelo método da Cloramina-T que envolve etapas de filtração e titulação, baseadas em reações de oxirredução deste dissacarídeo.<sup>6,7,8</sup>

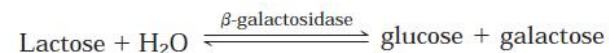


Figura 1. Ação da enzima lactase. Fonte: NELSON, D.; COX, M., 2004.

A lactase (β-D-galactosidase ou β-D-galactosidase galactohidrolase) é codificada pelo gene LCT localizado no cromossomo 2q21, contendo 74.325 pares de base,

compreende 17 exons em 49 kb<sup>9</sup>. (Número de acesso no *National Center for Biotechnology Information*: NG008104), catalisa a hidrólise de lactose e de outros oligossacarídeos e situa-se nas microvilosidades dos enterócitos, a concentração de enzima lactase na mucosa intestinal varia, sendo maior no intestino delgado com atividade no duodeno sendo 40% menor do que no jejuno, a via metabólica da lactose é usada por diversos microrganismos, visto que a utilização destes indústria alimentícia é um dos parâmetros que promovem a qualidade dos produtos.<sup>6,8,9</sup> A aplicação biotecnológica da lactase se dá na produção de leite com teor reduzido de lactose, produção de iogurtes, produção de xaropes alimentares, incorporação em medicamentos para combater a intolerância.<sup>10</sup>

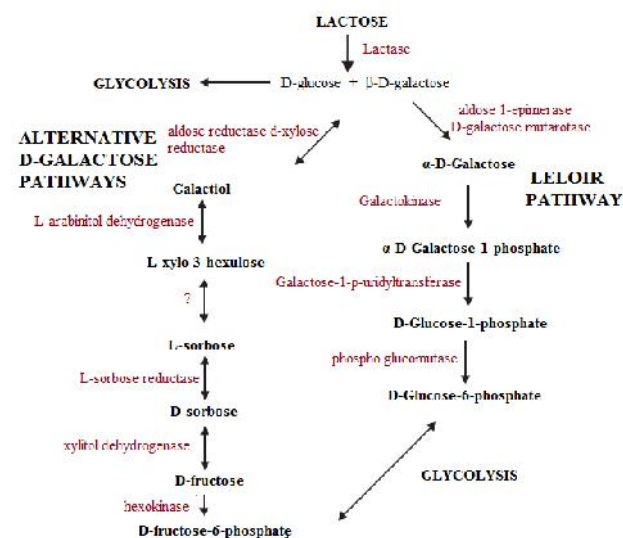


Figura 2. Via Catabólica lactose e galactose em *Hypocrea jecorina*. Fonte: adaptado de KUBICEK *et al.*, 2009.

Através da **lactase** a lactose é convertida em galactose, que por sua vez através da **galactocinase** se dá galactose-1-fosfato, podendo esta ser convertida em glicose-1-fosfato ou em UDP-galactose, essa conversão se dá pela enzima **galactose-1-fosfatouridiltransferase**, a partir deste ponto pode-se continuar para a glicólise ou a glicogênese<sup>11</sup>. A metabolização da Galactose é conhecida como a via de Leloir (Leloir Pathway), e a falta de ação de algumas enzimas nessa via pode gerar a galactosemia.<sup>10,12</sup>

### Intolerância a Lactose

A Intolerância a Lactose pode ser classificada em primária, secundária, congênita e ontogênica.

A deficiência primária da lactase se caracteriza por uma alteração no gene que codifica a lactase e sua manifestação é decorrente de fatores hereditários. A deficiência secundária da lactase é causada por alteração na borda de escova do intestino, oriundas de doenças,

como gastroenterite, desnutrição, doença celíaca, colite ulcerativa, doença de Crohn, etc. A intolerância congênita à lactose, se manifesta no recém-nascido logo após as primeiras ingestões de leite, na qual ocorre a ausência total ou parcial da atividade da lactase. A intolerância ontogenética à lactose se caracteriza como mau absorvedor da lactose, por volta dos dois aos cinco anos de idade, ou em alguns casos, na vida adulta.<sup>1</sup>

A IL congênita é herdada, e é autossômica recessiva, sendo uma condição extremamente grave. Caso não seja diagnosticada precocemente pode levar a óbito. O recém-nascido apresenta diarreia líquida ao ser amamentado ou quando recebe fórmulas contendo lactose. O estudo genético realizado com 24 famílias finlandesas mostrou que se deve a mutações no gene LCT que codifica a enzima lactase.<sup>9</sup>

Em um indivíduo com IL, a lactose não é absorvida no intestino delgado passando rapidamente para o cólon, que será fermentada por microrganismos produzindo gases, como o metano (CH<sub>4</sub>), hidrogênio (H<sub>2</sub>) e gás carbônico (CO<sub>2</sub>), estes gases produzidos criam desconforto por distensão intestinal e pelo problema de flatulência.<sup>6</sup>

A prevalência de má digestão de lactose está acima de 50% na América do Sul, África e Ásia, atingindo quase 100% em alguns países asiáticos. Nos Estados Unidos, a prevalência é de 15% entre os brancos, 53% entre os mexicanos e 80% na população negra. Na Europa, varia em cerca de 2% na Escandinávia, a aproximadamente 70% na Sicília. Austrália e Nova Zelândia apresentam prevalências de 6% e 9%, respectivamente.<sup>13</sup>

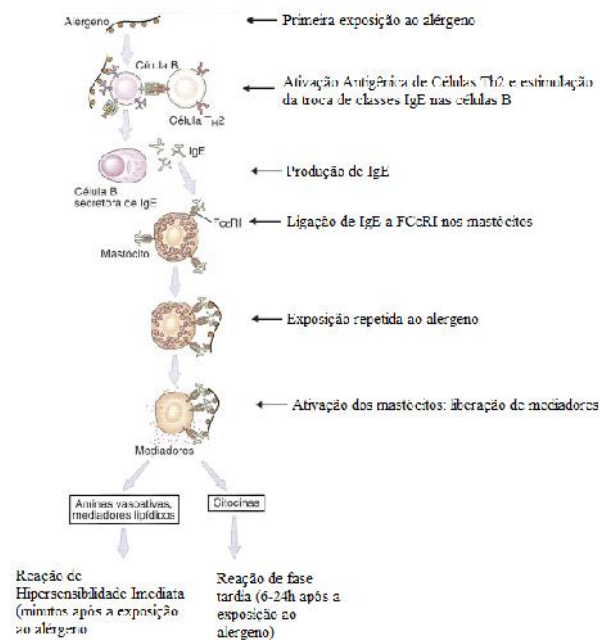
A persistência de atividade da lactase é mais comum nas áreas populacionais com uma longa tradição de criação de gado leiteiro, entretanto a produção da enzima não é induzida pelo consumo de lactose. Sociedades que se baseavam no seu início da dependência da pecuária mais que agricultura, apresentam níveis mais alto de prevalência de IL nos dias atuais do que aquelas que eram mais voltadas para agricultura.<sup>9,13</sup>

A IL é comumente associada à alergia a proteína do leite de vaca (APLV), entretanto há diferenças entre elas, a APLV está ligada às reações imunológicas, é uma reação de hipersensibilidade tipo I e se trata da defesa a uma proteína não reconhecida pelo organismo, diferindo da intolerância à lactose que consiste em uma alteração metabólica por falta de uma enzima (lactase), tendo como característica a não absorção do açúcar presente no leite de vaca. A APLV é uma causa importante de morbidade, frequentemente sua primeira manifestação se dá na infância visto que é a primeira proteína heteróloga consumida no início da vida.<sup>1,14</sup>

Hipersensibilidade tipo I é uma rápida reação vascular do músculo liso, mediado por imunoglobulinas tipo IgE, podendo ser seguido de inflamação, os

mastócitos expressam em sua membrana citoplasmática receptores FCεRI, que se ligam a IgE, ativando a desgranulação do mastócito.<sup>15</sup>

Em indivíduos geneticamente predispostos a exposição a alérgenos alimentares (geralmente glicoproteínas), por via inalatória, cutânea ou parenteral, ocasiona-se a produção de anticorpos IgE-específicos, o posterior contato com o alérgeno alimentar induz a ligação com as moléculas de IgE específicas gerando uma cascata de eventos intracelulares, (FIG.3), culminando com a liberação de mediadores, responsáveis pelas diferentes manifestações alérgicas.<sup>16</sup>



**Figura 3.** Exposição ao antígeno e cascatas de eventos para uma reação alérgica. **Fonte:** adaptado de ABBAS, A, K.; LICHTMAN, A, H.; 2012.

A resposta imune a um antígeno pode resultar em sensibilidade ao mesmo, assim a hipersensibilidade é um reflexo das respostas imunes excessivas, visto que a própria resposta imune pode ser responsável por causar lesão tecidual ou doença. As hipersensibilidades são classificadas com base no principal mecanismo imunológico responsável pela lesão ou doença.<sup>15</sup>

Proteínas contidas no leite como a caseína, lactoglobulina, lactoalbumina, soroalbumina, embora o organismo tenha a capacidade de digeri-las, elas por vezes são reconhecidas pelo sistema imunológico como antígeno, provocando assim o desenvolvimento de alergias.<sup>1</sup>

**Galactosemia**

A galactosemia é uma doença hereditária consequente à deficiência ou ausência de uma ou mais das principais enzimas envolvidas no metabolismo da

galactose, com transmissão autossômica recessiva, sendo conhecidas mais de 230 mutações para o gene GALT, na qual localiza-se no cromossomo 9q13, contendo 11 exons (Número de acesso no *National Center for Biotechnology Information*: 2592). Mutações observadas são etnicamente diversa, os asiáticos têm mutações alegadamente distintas de caucasianos e afro-americanos.<sup>17,18</sup>

A galactosemia pode resultar em complicações com risco de vida, incluindo problemas de alimentação, falha de crescimento, lesão hepatocelular, sangramento e sepse de *Escherichia coli* em lactentes não tratados. Se uma dieta com restrição de lactose é fornecido durante os primeiros dez dias de vida, os sinais em neonatos geralmente se resolvem rapidamente e as complicações da insuficiência hepática, sepse e morte neonatal são impedidos, entanto, apesar do tratamento adequado, as crianças com galactosemia continuam em risco para atrasos de desenvolvimento, problemas de fala, disartria, apraxia e anormalidades da função motora. Quase todas as mulheres com galactosemia clássica manifestam insuficiência prematura do ovário.<sup>5</sup>

Indivíduos com deficiência profunda de GALT não conseguem metabolizar galactose-1-fosfato. Como consequência, galactose-1-fosfato e galactose se acumulam, e são metabolizados pela via alternativa, galactitol e galactonate são formados, a formação da catarata pode ser explicado pela acumulação de galactitol, mas perturbações hepáticas, renais e cerebrais são menos claras e estão relacionada ao acúmulo de galactose-1-fosfato e galactitol.<sup>5</sup>

A metabolização da Galactose em organismos saudáveis, é a conversão de  $\beta$ -D-galactose para a forma metabólica mais usual glicose-1-fosfato, que é acompanhada pela ação de 4 principais enzimas que constituem a chamado via de Leloir (Leloir pathway).<sup>10</sup>

No primeiro passo desta via  $\beta$ -D-Galactose é epimerizado a  $\alpha$ -D-Galactose, pela **galactose mutarotase**. O próximo passo envolve a Fosforilação dependente de ATP de  $\alpha$ -D-Galactose, pela **galactokinase** (FIG.4), para se obter galactose-1-fosfato, então a **galactose-1-fosfato uridiltransferase**, catalisa a transferência de um grupo de UMP em UDP-glicose a galactose-1-fosfato, gerando assim uma glicose-fosfato e UDP-galactose. Para completar a via, UDP-galactose, é convertido em UDP-glicose por **UDP-galactose 4-epimerase**. Nos seres humanos, defeitos nos genes que codificam para a galactokinase, uridiltransferase, ou epimerase pode dar origem a galactosemia.<sup>10</sup>

A galactosemia é realizada em recém nascidos pelo teste do pezinho, na qual estudo realizado no estado de São Paulo verificou-se os custos incrementais da política de implementação da triagem neonatal da galactosemia. Os principais métodos de avaliação econômica utilizados

na área da saúde são: a análise custo-benefício, análise de minimização de custos, análise custo-efetividade e análise custo-utilidade. Como base nos nascimentos anuais no estado de São Paulo o custo por determinação de galactose total é de R\$ 1,52 (KitNeoLisa Total Galactose – Intercientífica), gerando o valor total de custo de R\$ 912.000,00/ano.<sup>17</sup>

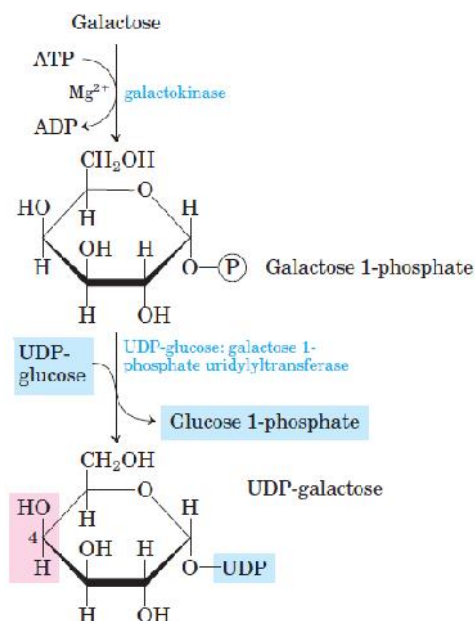


Figura 4. A Via de Leloir. Fonte: NELSON, D.; COX, M., 2004.

Outro problema relacionado com galactose é a síndrome de Falconi-Bickel, uma doença hereditária recessiva, no transporte de glicose e galactose devido à deficiência GLUT2 e é extremamente rara<sup>5</sup>. A glicólise se dá no meio intracelular, no citoplasma, e é através do transportador de glicose GLUT (glucose transporter) que a glicose presente no plasma é transportado para o interior celular. Há diversos tipos de GLUT, e se diferenciam pelo sitio de ação, alguns estão presentes nos neurônio (GLUT3), outros no musculo e células adiposas (GLUT4), e em diversos outros tecidos<sup>11</sup>. A absorção de galactose a partir de alimentos se dá através da microvilosidades do jejuno proximal e epitélio renal e é mediada pelos cotransportadores de glicose sódio dependente SGLT1 e SGLT2.<sup>19,20</sup>

Em resumo, a importância do metabolismo normal da galactose foi reconhecido bem mais de 30 anos atrás, quando pesquisadores começaram seus esforços pioneiros nas quatro enzimas principais da via de Leloir<sup>21</sup>, sabe-se hoje que a restrição dietética de galactose, resulta em melhoras no quadro clínico.<sup>18</sup>

### Cálcio na dieta

Observou-se que a restrição de alimentos lácteos, faz parte da forma de tratamento da IL e galactosemia, entretanto uma dieta com restrição de lactose, é extremamente prejudicial, visto que a principal fonte de

cálcio é através do consumo do leite, o cálcio é um nutriente essencial e necessário nas funções biológicas como a contração muscular, coagulação sanguínea, suporte estrutural do esqueleto, transmissão do impulso nervoso ou sináptico, mitose. O cálcio ionizado é o mais comum elemento de transdução de sinais nas células em virtude da sua capacidade de ligar-se reversivamente às proteínas.<sup>3,22</sup>

O cálcio absorvido da dieta depende do balanço entre ingestão, absorção e excreção. Os íons cálcio são absorvidos ativamente por todos os segmentos do intestino entretanto a absorção ativa é mais eficiente no duodeno e jejuno proximal onde o pH é mais ácido e onde está presente uma proteína ligadora de cálcio, a calbindina.<sup>3,23</sup>

Quando a concentração plasmática de cálcio cai, a paratireóide estimula a liberação do paratormônio (PTH), na qual aumenta prontamente a remoção renal de fosfato, a reabsorção tubular renal de cálcio, ativa os locais de reabsorção óssea e aumenta o trabalho dos osteoclastos nos locais onde ocorre reabsorção e ativa a vitamina D para aumentar a absorção intestinal de cálcio. A vitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> calcitriol), estimula o influxo do cálcio para dentro do adipócito, resultando no aumento da lipogênese e inibição da lipólise, a absorção intestinal de cálcio é estimulada pela vitamina D.<sup>3</sup>

**Tabela 1.** Recomendação de ingestão diária de cálcio.

Faixa etária: (homens e mulheres)	Recomendação (mg/dia)
0-6 meses	210 mg/dia
7-12 meses	270 mg/dia
1-3 anos	500 mg/dia
4-8 anos	800 mg/dia
9-19 anos	1300 mg/dia
19-50 anos	1000 mg/dia
Acima 50 anos	1200 mg/dia

Fonte: BARBOSA, C. R.; ANDREAZZI, M. A, 2011

As recomendações nutricionais variam com a idade, períodos de rápido crescimento como infância e adolescência, necessitam de valores maiores.<sup>23</sup>

#### 4. CONCLUSÕES

Observou-se no presente artigo a importância das vias de degradação da lactose e galactose, o conhecimento delas é de extrema valia, sendo importante no melhor entendimento das intolerâncias e doenças, observou-se que a via metabólica é comum para as duas, e a relação que elas possuem com produtos lácteos, gerando assim uma relação de dependência e importância do consumo de cálcio, na qual demonstrou-se ser responsável por diversos processos, bioquímicos e fisiológicos.

## REFERÊNCIAS

- [01] Gasparin FSR, Teles JM, Araújo SC. Alergia a Proteína do Leite de Vaca Versus Intolerância à lactose: as diferenças e semelhanças. *Revista Saúde e Pesquisa*, v.3, n.1, p. 107-117, jan./abr. 2010.
- [02] Sgarbieri VC. Propriedades fisiológicas-funcionais das proteínas do soro de leite. *Revista de Nutrição*, Campinas, v.17, n.4, p. 397-409, out/dez. 2004.
- [03] Barbosa CR, Andreazzi MA. Intolerância à lactose e suas consequência no metabolismo do cálcio. *Revista Saúde e Pesquisa*, v.4, n.1, p. 81-86, jan./abr. 2011
- [04] Têo CRPA. Intolerância à lactose: uma breve revisão para o cuidado nutricional. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v.6, n.3, p. 135-140, 2002.
- [05] Berry GT, Segal S, Gitzelmann R. Disorder of Galactose Metabolism. In: FERNANDES, J.; SAUDUBRAY, J-M.; VAN DEN BERGHE, G.; WALTER, J. H. *Inborn Metabolic Diseases*. 4.ed. Springer, 2006.
- [06] Bacelar Júnior AJ, Kashiwabara TGB, Nakaoka VYES. Intolerância a lactose – revisão de literatura, *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v.4, n.4, p. 38-42, Set/Nov. 2013.
- [07] Campos NS, Stephani R, Sousa RA, Perrone IT, Carvalho AF, Oliveira LFC. Utilização do Glicosímetro *Accu-Chek®* Para a Determinação de Lactose em Produtos Lácteos, *Revista Virtual Química*, v.6, n.6, p. 1677-1686, dez. 2014.
- [08] Carminatti CA. Ensaio de hidrólise Enzimática de Lactose em Reator a membrana utilizando Beta-lactosidase *Kluyveromyces lactis*. 2001. 79 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, FSC, Florianópolis
- [09] Mattar R, Mazo DFC. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular, *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.56, n.2, p. 230-326, 2010.
- [10] Trevisan A P. Influência de diferentes concentrações de enzimas lactase e temperaturas sobre a hidrólise da lactase em leite pasteurizado. 2008. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia dos Alimentos, UFSM, Santa Maria.
- [11] Voet D, Voet J. *Bioquímica*. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013
- [12] Sigma-Aldrich; The University of Leeds; *Metabolic Pathways*, v.22, 2003. Disponível em: <[http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/General\\_Information/metabolic\\_pathways\\_poster.pdf](http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/General_Information/metabolic_pathways_poster.pdf)>. Acesso em: 12 jun. 2015.
- [13] *Revista Aditivos & Ingredientes*. Editora Insumos. Ed. n°66, Fevereiro, 2010. Produtos lácteos com baixo teor de lactose. Disponível em: <[http://www.insumos.com.br/aditivos\\_e\\_ingredientes/materias/143.pdf](http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/143.pdf)>. Acesso em: 11 jun. 2015.
- [14] Lins MGM. Alergia à Proteína do Leite de Vaca em crianças: Avaliação clínica e concentrações séricas de interferon- $\gamma$  e interleucina-4. 2010. 109 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e Adolescente) -

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, UFPE, Recife.

- [15] Abbas AK, Lichtman AH.; Imunologia Celular e Molecular. 7.ed. Elsevier, 2012
- [16] Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, e Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. Revista brasileira de alergia e imunopatologia, v.35, n.6, 2012.
- [17] Camelo Júnior JS, Fernandes MI M, Jorge SM, Maciel L MZ, Santos JLF, Camargo Júnior AS, Passador CS, Camelo SHH. Avaliação econômica em saúde: triagem neonatal da galactosemia. Caderno de saúde pública. Rio de Janeiro, v.27, n.4, p. 666-676, abr. 2011.
- [18] Estrada SC, Canson DM, Silao CLT. Mutational Analysis of the GALT Gene in filipino patients. Kobe Journal of Medical Sciences.v.59, n.3, p. E106-E111, 2013 Nelson D, Cox M. Lehninger Principles of Biochemistry. 4.ed. W. H. Freeman, 2004.
- [19] Araújo JR, Martel F. Regulação da Absorção Intestinal de Glicose. Arquivos de medicina. v.23, n.2, p. 35-43, 2009
- [20] Lai K, Elsas LJ, Wierenga KL. Galactose Toxicity in Animals, International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB Life). v.61, n.11, p. 1063-1074, nov. 2009
- [21] Holden HM, Rayment I, Thoden JB. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. The Journal of Biological Chemistry. v.278, n.45, p. 43885-43888, nov. 2003.
- [22] Pereira GAP, Genaro OS, Pinheiro MM, Martini LA. Cálcio dietético – estratégias para otimizar o consumo. Revista Brasileira de Reumatologia. v.49, n.2, p. 160-175, 2009.
- [23] Bueno AL, Czepielewski MA. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. Jornal de Pediatria, v.84, n.5, p. 386-394, 2008 Téo CRPA. Intolerância à lactose: uma breve revisão para o cuidado nutricional. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v.6, n.3, p. 135-140, 2002.
- [24] Haraguchi FK, Abreu WC, Paula H. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. Revista de Nutrição, Campinas, v.17, n.4, p. 397-409, 2008.
- [25] MARYLAND, National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/355390241/>>. Acesso em: 25 mai. 2015.
- [26] Nelson D, Cox M. Lehninger Principles of Biochemistry. 4.ed. W. H. Freeman, 2004.
- [27] Kubicek CP, Mikus M, Schuster A, Schomoll M, Seiboth, B. Metabolic engineering strategies for the improvement of cellulose production by *Hypocrea jecorina*. Biotechnology for biofuels, v.2, n.19, set. 2009.

