UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

FABIANA DA SILVEIRA SANTOS SINNOTT

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE OS SINTOMAS DA INTOLERÂNCIA AO LEITE AUTORRELATADA E OS PROBLEMAS INTERNALIZANTES E EXTERNALIZANTES DE CRIANÇAS EM FASE ESCOLAR

Pelotas

2024

FABIANA DA SILVEIRA SANTOS SINNOTT

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE OS SINTOMAS DA INTOLERÂNCIA AO LEITE AUTORRELATADA E OS PROBLEMAS INTERNALIZANTES E EXTERNALIZANTES DE CRIANÇAS EM FASE ESCOLAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde e Comportamento.

Orientador: Profa. Dra. Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

Pelotas

2024

Ficha catalográfica

Sinnott, Fabiana da Silveira Santos

Avaliação da relação entre os sintomas da intolerância ao leite autorrelatada e os problemas internalizantes e externalizantes de crianças em fase escolar. / Fabiana da Silveira Santos Sinnott. – Pelotas: UCPEL, 2024.
81 f.
Orientadora: Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento. - Pelotas, BR-RS, 2024.

1.Problemas internalizantes e externalizantes infantis. 2.Eixo intestino-cérebro.3.Intolerância à lactose. 4. Neurodesenvolvimento.5. Eixo intestino-cérebro I.Ghisleni Gabriele Cordenonzi. II.Título.

Bibliotecária responsável: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE OS SINTOMAS DA INTOLERÂNCIA AO LEITE AUTORRELATADA E OS PROBLEMAS INTERNALIZANTES E EXTERNALIZANTES DE CRIANÇAS EM FASE ESCOLAR

Conceito final: _____

Aprovado em: 29 de Novembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

_____

Profa. Dra. Clarissa Ribeiro Bastos – Universidade Católica de Pelotas.

_____

Profa. Dra. Fernanda Pedrotti Moreira – Universidade Católica de Pelotas.

_____

Orientadora – Profa. Dra. Gabriele Cordenonzi Ghisleni – Universidade Católica de Pelotas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, aos meus pais e demais familiares, a minha orientadora Profa. Dra. Gabriele Cordenonzi Ghisleni, Janaína Xavier, aos demais colegas do grupo GPNBio, a Universidade Católica de Pelotas e as amigas Andressa Schneider Lobatto e Thaiane Araujo.

RESUMO

Problemas alimentares restritivos, como a intolerância à lactose e a doença celíaca são considerados os principais responsáveis pelo início de sintomas gastrointestinais. Com o passar dos anos é descrito na literatura a diminuição do consumo de leite, porém culturalmente seguimos usufruindo do mesmo e esse consumo pode implicar em algumas alterações na absorção da lactose, já que essa pode apresentar involução natural de acordo com a idade e a etnia. A literatura relata que dois terços da população mundial (70% - 80%) é atingida por uma deficiência na absorção da lactose. Assim, a disbiose gerada pela sensibilidade a determinados produtos como a lactose, acarreta significativo processo inflamatório que através da comunicação bidirecional via vasovagal entre cérebro e intestino e alterações na permeabilidade do epitélio intestinal, leva a ativação imune no sistema nervoso central. O aumento de moléculas inflamatórias, por sua vez, pode alterar o padrão de funcionamento do cérebro, podendo ocasionar assim diversos problemas internalizantes, externalizantes e totais com início ainda na infância. Problemas internalizantes, externalizantes e totais na infância possuem etiologia multifatorial, sofrendo alterações genéticas, do meio onde a criança vive, condições socioeconômicas, estilo de vida, nutrição, estímulos, entre outros. Entretanto, a relação entre a intolerância à lactose e os problemas internalizantes, externalizantes e totais infantis tem sido ainda um tema pouco explorado na literatura. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi investigar a relação da intolerância à lactose autorrelatada e os problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças na faixa etária de 5 ± 2 anos. O estudo segue um delineamento transversal, aninhado a um estudo de coorte de base populacional da zona urbana da cidade de Pelotas. Todas as mães e crianças participaram da sétima etapa do estudo maior. Em relação aos nossos resultados um total de 586 crianças e 578 mães (díades) foram avaliadas por meio de questionários coletando dados sociodemográficos e clínicos, onde a intolerância ao leite autorrelatada foi explorada por meio de perguntas fechadas abordando sinais e sintomas experimentados pelas crianças após o consumo de produtos lácteos. Os problemas internalizantes, externalizantes e totais das crianças foram avaliados usando a Lista de Verificação do Comportamento Infantil (CBCL) por meio de três escalas compostas (Internalização, Externalização e Problemas Totais). Os resultados indicam que 50,1% das crianças participantes são do sexo feminino, com 73,9% se identificando como brancas e 8% relataram sintomas de intolerância ao leite. As taxas de prevalência para internalização, externalização e quaisquer problemas comportamentais foram de 25,1%, 11,8% e 19,6%, respectivamente. Foi encontrada uma razão de chances ajustada significativa entre os sintomas de intolerância ao leite auto-relatados e problemas internalizantes (OR: 2,19; p = 0,024) e totais

(OR: 2,51; p = 0,010), sem efeito sobre problemas externalizantes (p = 0,667). Este estudo aumenta a compreensão da conexão entre os sintomas de intolerância ao leite e problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças, informando potenciais estratégias preventivas.

Palavras-chave: Problemas internalizantes e externalizantes infantis; Intolerância à lactose; Neurodesenvolvimento; Eixo intestino-cérebro.

ABSTRACT

Lactose malabsorption, a significant contributor to gastrointestinal symptoms, affects approximately two-thirds of the global population. Nutrition plays a key role in development through epigenetic regulation, particularly during pregnancy and infancy. While several factors influence neurobehavioral issues in children, the potential impact of lactose malabsorption remains unexplored. This study aims to investigate the link between self-reported milk intolerance symptoms and emotional and behavioral problems in children aged 3 to 6 years. It is a cross-sectional study under a broader research project involving a cohort of pregnant women in Brazil. A total of 586 children and 578 mothers were assessed using questionnaires that collected sociodemographic and clinical data. Self-reported symptoms of milk intolerance were examined through closed-ended questions addressing the signs and symptoms experienced by the children following the consumption of dairy products. Children's emotional and behavioral problems were assessed using the Child Behavior Checklist through composite scales (Internalizing, Externalizing, and Total Problems). Our sample of children comprised 50.1% girls, with 73.9% identifying as white, and 8% reporting symptoms of milk intolerance. Prevalence rates for internalizing, externalizing, and any behavioral problems were 25.1%, 11.8%, and 19.6%, respectively. A significant adjusted odds ratio was found between self-reported milk intolerance symptoms and internalizing (OR: 2.19; $p = 0.024$) and total problems (OR: 2.51; $p = 0.010$), with no effect on externalizing problems ($p = 0.667$). This study provides evidence of a positive relationship between symptoms associated with lactose malabsorption and neurobehavioral problems, highlighting an important topic for assessment and clinical preventive management strategies.

Keywords: Internalizing Problems; Milk intolerance symptoms; Neurodevelopment;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Projeto

Figura 1 – Mecanismos associados à ação da lactase e aos sinais e sintomas da intolerância à lactose.

Artigo

Figura 1 - Association of the prevalence of symptoms related to milk intolerance.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sociodemographic, psychological, and biological characteristics of dyads.

Tabela 2. Association analysis between sociodemographic and clinical data and milk intolerance symptoms according to behavioral/emotional problems in school-age children.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh - Acetilcolina

AGCCs - Ácidos Graxos de Cadeias Curtas

ABEP- Associação Brasileira de Estatística Pesquisa

APA - Associação Americana de Psiquiatria

CBCL - Children Behavior Check List

FAO - Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura

GABA - Ácido Gama-aminobutírico

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL - Intolerância à Lactose

LPH - Lactase-florizina hidrolase

LNP - Lactase Não Persistente

PL - Persistência de Lactase

SNC - Sistema Nervoso Central

SNE - Sistema Nervoso Entérico

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO..... 13
PARTE I: PROJETO DE PESQUISA QUALIFICADO 14
1 IDENTIFICAÇÃO.....15
1.1 TÍTULO 15
1.2 MESTRANDO.....15
1.3 ORIENTADOR 15
1.4 INSTITUIÇÃO 15
1.5 CURSO 15
1.6 LINHA DE PESQUISA 15
1.7 DATA 15
2 INTRODUÇÃO 16
3 OBJETIVOS 18
3.1 OBJETIVOS GERAL 18
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 18
4 HIPÓTESES 18
4.1. HIPÓTESE GERAL 18
4.2. HIPÓTESE ESPECIFICA 18
5 REVISÃO DE LITERATURA 20
5.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA 20
5.2. FISIOLOGIA DA LACTASE E INTOLERÂNCIA A LACTOSE 21
5.3. EIXO INTESTINO-CÉREBRO E O COMPORTAMENTO 25
5.4 PROBLEMAS EMOCIONAIS E COMPORTAMENTAIS INFANTIS 27
6 MÉTODO 29
6.1 DELINEAMENTO 29
6.2 PARTICIPANTES 29
6.3 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS..... 30
6.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS..... 32
6.5ASPECTOS ÉTICOS 33
6.6 CRONOGRAMA 34
6.7 ORÇAMENTO 34
REFERÊNCIAS DO PROJETO 35
PARTE II: ARTIGO 45
ARTIGO 1 46
REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO 58
PARTE III: CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 68

ANEXOS 71
Anexo A: Termo de Consentimento Livre Esclarecido 71
Anexo B: Carta de Aprovação do Comite de Ética em Pesquisa 72
Anexo C: Questionário Criança 76
Anexo D: Child Behavioral Checklist 77
Anexo E: Questionário de Intolerância a Lactose Autorrelatada..... 78
Anexo F: Associação Brasileira de Estátisticas e Pesquisa 79

APRESENTAÇÃO

É com entusiasmo que apresento minha proposta de pesquisa para dissertação, intitulada “Avaliação da relação entre a intolerância ao leite autorreferida e os problemas internalizantes, externalizantes e totais de crianças em fase escolar”, um estudo transversal aninhado a um estudo de coorte de base populacional da zona urbana da cidade de Pelotas, intitulado: “Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar”. A intolerância à lactose é uma condição que afeta uma parcela significativa da população, muitas vezes passando despercebida, especialmente em crianças. A identificação precoce e a gestão adequada dessa condição são essenciais, não apenas para o bem estar físico, mas também para o desenvolvimento emocional e social das crianças. Contudo, ainda não dispomos de literatura científica suficiente abrangendo essa condição e como pode influenciar o comportamento e o desempenho escolar das crianças. O intuito desta pesquisa é de que os resultados possam fornecer insights valiosos para contribuir com conhecimento científico, com os profissionais de saúde e a comunidade para uma abordagem mais ampla no tratamento e acompanhamento de crianças com problemas internalizantes, externalizantes e totais, compreendendo sobre a presença de sinais e sintomas de intolerância à lactose autorreferida como um possível sinal de alerta e sua influência na saúde física e mental.

PARTE I: PROJETO DE PESQUISA QUALIFICADO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 TÍTULO: Avaliação da relação entre a intolerância ao leite autorrelatada e os problemas internalizantes e externalizantes de crianças em fase escolar.

1.2 MESTRANDA: Fabiana da Silveira Santos Sinnott.

1.3 ORIENTADOR: Profa. Dra. Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

1.4 INSTITUIÇÃO: Universidade Católica de Pelotas (UCPel).

1.5 CURSO: Mestrado em Saúde e Comportamento.

1.6 LINHA DE PESQUISA: Neurociência.

1.7 DATA: 29/112024.

2. INTRODUÇÃO

A alimentação e a nutrição desempenham um papel crucial na evolução biológica, com destaque para o leite e seus derivados, que são amplamente consumidos em todo o mundo. Segundo a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), em 2018, o consumo de leite e derivados no Brasil foi de aproximadamente 166 kg por habitante ao ano (Brüssow, 2013; FAOSTAT 2019; Misselwitz *et al*., 2019).

Nesse contexto, a lactose, principal carboidrato do leite, é um dissacarídeo constituído por dois monossacarídeos, glicose e galactose. A absorção dos monossacarídeos no intestino depende da atividade da enzima lactase-florizina hidrolase (LPH), produzida nas microvilosidades das bordas epiteliais do intestino delgado e tem a função de clivar a lactose em seus monossacarídeos (Hubácek *et al*., 2017; Schirru *et al*., 2007; Usai-Satta *et al*., 2021). Durante a infância, a expressão e a atividade da lactase são elevadas, tornando-se fundamentais, uma vez que o leite é o alimento principal nesse período (Anguita-Ruiz; Aguilera; Gil, 2020). No entanto, estima-se que cerca de 70% da população mundial apresente um declínio progressivo da expressão da lactase ao longo da vida, em um processo conhecido como involução enzimática, que varia conforme a idade, a etnia e a cultura (Anguita-Ruiz; Aguilera; Gil, 2020; Storhaug;Fosse; Fadnes, 2017). Esse declínio na atividade da lactase pode levar à absorção deficitária da lactose, que provoca sintomas como dor abdominal, distensão abdominal e diarreia, resultando em intolerância à lactose (Misselwitz *et al*., 2019). Essa condição, frequentemente relacionada à redução da atividade enzimática, impacta a saúde gastrointestinal.

Adicionalmente, a alimentação é um dos principais fatores na formação da microbiota intestinal, influenciando marcadamente a diversidade microbiana, bem como a abundância e a capacidade metabólica de microorganismos específicos (Zhang, 2022). A microbiota intestinal não apenas desempenha um papel crucial na digestão e na absorção de nutrientes, mas também na produção de neurotransmissores e na regulação do sistema imunológico, influenciando assim, nos aspectos emocionais e comportamentais (Agus; Clément; Sokol, 2021; Naufel *et al*., 2023).

A formação da microbiota fetal, inicia-se durante a gestação, mas se desenvolve de maneira mais acentuada após o nascimento, o que resulta na colonização por bactérias (Mesa *et al*., 2020; Suárez-Martínez *et al*., 2023), sendo observado uma ênfase crescente sobre o papel dos hábitos alimentares no suporte à saúde em geral e a saúde mental (Rucklidge; Johnstone; Kaplan, 2021). Nas últimas décadas houve um aumento exponencial no conhecimento do impacto da microbiota intestinal em vários aspectos da saúde humana, incluindo a saúde

cerebral. A investigação da interação entre os problemas de intolerância à lactose, microbiota intestinal e a saúde mental infantil tem se tornado um campo de crescente interesse na pesquisa, embora ainda muito pouco explorada na literatura. Estima-se que entre 10% e 20% das crianças e adolescentes em todo o mundo apresentem transtornos emocionais e comportamentais, conforme apontado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2014). No Brasil, a prevalência desses problemas oscila entre 12,7% e 19,9%, destacando a necessidade de atenção à saúde mental na infância (Borsa; Souza; Bandeira, 2011).

É necessário um olhar mais amplo sobre os problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças, já que os dados na literatura apontam para uma prevalência grande destes em crianças (APA, 2014; Borsa; Souza; Bandeira, 2011), sendo a etiologia dos problemas internalizantes, externalizantes e totais, descritas na literatura como multifatoriais, dependentes de variáveis biológicas, genéticas e epigenéticas, temperamentais e do contexto em que a criança está inserida (Fava; Andretta; Marin, 2023), assim como, vivências familiares, sociais, situação socioeconômica e escolaridade são significativos na formação e, consequentemente, no desenvolvimento emocional e mental (Bach *et al.*, 2019).

Ao explorar aspectos sobre a intolerância à lactose em crianças, suas prevalências, definições e conceitos, foi observado a escassez de pesquisas sobre este tema. Os estudos encontrados apresentaram prevalências apontando associação entre aos problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças e seus possíveis efeitos, sugerindo grande prevalência de problemas internalizantes, externalizantes e totais (APA, 2014; Borsa; Souza; Bandeira, 2011), além da multifatorialidade que influenciam nos mesmos (Fava; Andretta; Marin, 2023; Bach *et al.*, 2019) temos a oportunidade de expandir conhecimentos em possíveis estratégias para um melhor desfecho clínico, investigando a relação entre a intolerância à lactose autorrelatada e os problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças em idade escolar, com base em um estudo populacional realizado na cidade de Pelotas.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a relação entre a intolerância à lactose autorrelatada e problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças em idade escolar, com base em um estudo populacional realizado na cidade de Pelotas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo 1: Investigar a prevalência dos sinais e sintomas ao consumo de produtos lácteos em crianças em fase escolar.

Objetivo 2: Identificar a associação de fatores sociodemográficos com sinais e sintomas ao consumo de produtos lácteos, em crianças em fase escolar.

Objetivo 3: Investigar a associação dos fatores sociodemográficos e clínicos da díade com a prevalência de problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças de fase escolar.

4. HIPÓTESE

4.1 HIPÓTESE GERAL

Crianças em fase escolar na cidade de Pelotas com sugestão de intolerância à lactose apresentarão uma maior prevalência de problemas internalizantes, externalizantes e totais em comparação com crianças sem intolerância à lactose.

4.2 HIPÓTESES DOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Hipótese 1: A prevalência dos sinais e sintomas ao consumo de produtos será entre 3% e 17 %.

Hipótese 2: Crianças do sexo feminino e não caucasianas, apresentarão maior prevalência de sinais e sintomas ao consumir produtos lácteos.

Hipótese 3: Presença de sinais e sintomas oriundos do consumo de produtos lácteos em crianças, e maior idade, estarão associados aos problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças. Crianças do sexo feminino terão maior prevalência de problemas

internalizantes e as do sexo masculino de problemas externalizantes. A saúde mental e a escolaridade materna estarão associadas aos problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças em fase escolar.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas dos artigos foram realizadas nas respectivas bases de dados e sendo utilizados os seguintes filtros: PUBMED (artigos a partir do ano de 2019), Scielo (somente artigos em português), LILACS (sem nenhum filtro) e Google Scholar (artigos a partir do ano de 2019), tendo como descritores: *Child emotional and behavioral problems; Lactose intolerance; Neurodevelopment; Gut-brain axis.*

O total da busca através dos descritores utilizados foi de 9.332 artigos conforme descrito (Quadro 1). Deste total, 71 foram incluídos no estudo após um refinamento na busca. Foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, editoriais, revisões sistemáticas e metanálise, que abordassem os descritores anteriormente citados. Foram excluídos estudos sem maiores afinidades com os descritores, bem como estudos sobre eficácia de intervenções medicamentosas. Além disso, alguns artigos utilizados neste projeto foram advindos das referências dos artigos selecionados e através de pesquisadores importantes na área.

Quadro 1: Descritores utilizados para a busca bibliográfica

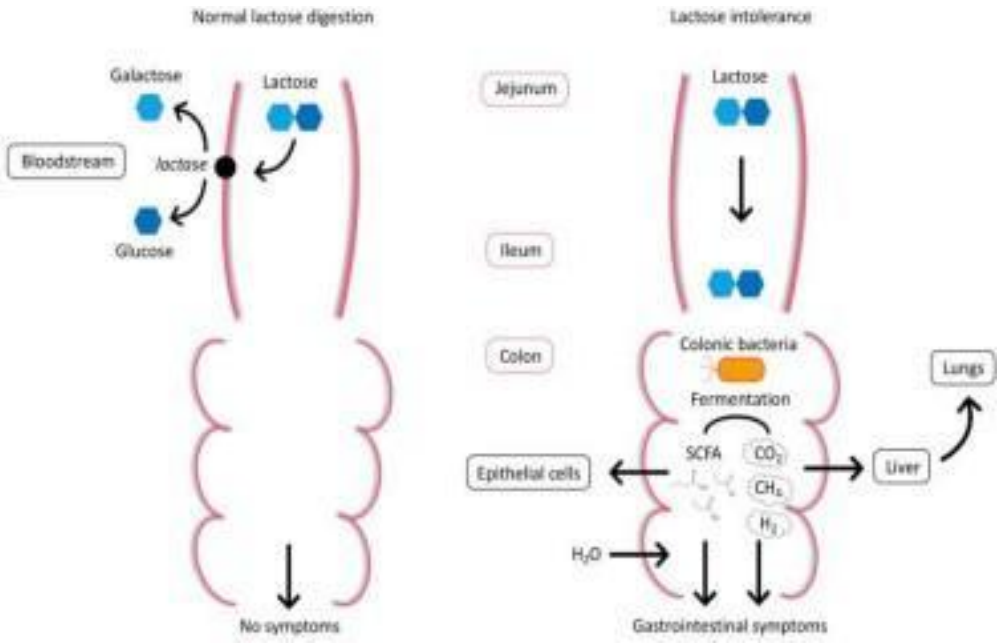
Descritores	**PUBMED**	**Scielo**	**Lilacs**	**Google Scholar**	**Total de artigos**
Child emotional AND behavioral problems AND lactose malabsorption	01	00	00	194	195
Child emotional OR behavioral problems AND lactosemalabsorpition	03	00	00	176	179
Child emotional AND behavioral problems AND neurodevelopment	72	00	03	4340	4415
Child emotional OR behavioral problems AND neurodevelopment	792	02	00	3200	3994
Child emotional AND behavioral problems AND gut brain axis AND lactose malabsorption	00	00	00	15	15
Child emotional OR behavioral problems AND gut brain axis AND lactose malabsorption	00	00	00	14	14
Lactose malabsorption AND neurodevelopment	02	00	00	43	45
Lactose malabsorption AND gut-brain axis	02	00	00	62	64
Neurodevelopment AND gut-brin axis	324	00	00	00	324
Child emotional AND behavioral problems OR gut brain axis AND lactose malabsorption	03	00	00	84	87
TOTAL					9332

5.2 FISIOLOGIA DA LACTASE E A INTOLERÂNCIA À LACTOSE

O leite e seus derivados, assim como os aditivos presentes em alimentos processados são amplamente consumidos pela população mundial(Ugidos-Rodríguez;Matallana-González; Sánchez-Mata, 2018). Sabe-se que os produtos lácteos constituem uma importante fonte de calorias e nutrientes essenciais, especialmente durante a primeira infância, quando exercem um papel fundamental na dieta diária e no crescimento adequado (FASSIO; Facioni; Guagnini, 2018; Misselwitz *et al*., 2019; Usai-Satta *et al*., 2021).

Nesse contexto, a lactose, como principal carboidrato encontrado no leite, é um dissacarídeo, ou seja, um hidrato de carbono formado pela união de dois monossacarídeos, os isômeros glicose e galactose, dois açúcares mais simples que podem ser facilmente absorvidos pela corrente sanguínea (Hubácek *et al*., 2020). Para que a lactose seja adequadamente assimilada, é indispensável a ação da enzima lactase-florizina hidrolase (LPH), conhecida comumente como lactase. Essa enzima é produzida e expressa nas microvilosidades das bordas epiteliais do intestino delgado, onde realiza então a clivagem da lactose em seus monossacarídeos, possibilitando a absorção dos açúcares simples pela mucosa intestinal (Hubáček *et al*., 2017; Usai-Satta *et al*., 2021; Barbosa *et al*., 2020) (Figura 1).

Figura 1: Mecanismos associados à ação da lactase e aos sinais e sintomas da intolerância à lactose.



Fonte: Porzi *et al*., 2021. *Nutrients. Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Managemen*t.

Pesquisas mostram que a expressão e atividade da enzima lactase geralmente são elevadas e de suma importância durante a infância, quando o leite é a principal fonte alimentar (Angita-Ruiz; Aguilera; Gil, 2020). Mas, na maioria dos mamíferos, assim como os seres humanos, a atividade da lactase diminui após a fase de desmame (para <10% dos valores neonatais), se mantendo com atividade reduzida ao longo da vida adulta (SAHI *et al.*, 1973). A redução na atividade da enzima lactase ocorre de forma globalizada na população mundial com diferentes proporções, caracterizando os indivíduos em lactase não persistente (LNP), condição também conhecida por deficiência primária adquirida de lactase, hipolactasia adulta ou má absorção de lactose. Esta regulação negativa (inativação da lactase) é geneticamente programada e parece afetar em torno de 70% da população adulta mundial (Ingram *et al*., 2009). Essa inatividade é resultado de um processo de involução enzimática, que varia de acordo com a idade, o grupo étnico e a cultura (Bayless *et al*., 2017; Angita-Ruiz; Aguilera; Gil, 2020; Storhaug; Fosse; Fadnes, 2017). Assim, a inativação da expressão desta enzima ocorre de forma regulada ao longo do desenvolvimento, podendo ter início entre 1 a 8 anos de idade em pessoas com origem africana, 5 a 12 anos em pessoas de origem mediterrâneas e asiáticas, levando à absorção deficitária de lactose nos indivíduos que mantêm o consumo de leite e derivados (Wang; Harvey; Hollox, *et al*., 1998; Rasinpera; Savilahti; Enattah, *et al.*, 2004; Northrop-Clewes; Lunn; Downes, 1997; Lada Katsiyannaki-Latoufi; Raptis, 1991 apud Schirru *et al*., 2007). No entanto, para outros grupos étnicos como os europeus do norte e algumas outras populações, a atividade da lactase intestinal persiste ao longo da vida em uma proporção substancial (até 80%–90%) dos adultos, uma condição conhecida como persistência da lactase ou tolerância à lactose, advinda de uma coevolução genética cultural (Angita-Ruiz; Aguilera; Gil, 2020; Ingram *et al*., 2009).

A literatura aponta que a absorção diminuída de lactose é decorrente de inúmeros fatores, como a quantidade de lactose consumida, o metabolismo de cada indivíduo, a microbiota intestinal, a expressão da enzima lactase, a idade ou a ocorrência de algum agravo ou inflamação no sistema gastrointestinal (Usai-Satta *et al.*, 2021). Essa absorção reduzida é considerada como um pré-condicionante para o diagnóstico de intolerância à lactose (Misselwitz *et al*., 2019). Assim, a quantidade residual de lactose devido à sua absorção ineficaz, pode ser caracterizada como: a) primária, a qual decorre da ausência ou redução da lactase, sendo congênita ou não persistente; b) secundária, que resulta da deficiência ou redução na expressão da enzima; c) terciária, que se refere à redução na expressão enzimática por agravos de contextos inflamatórios (Lomer; Parkes;Sanderson, 2008; Sobreira *et al*., 2024; Usai-Satta *et al*., 2021; Shirru *et al*., 2007). A lactose residual no intestino, devido a não-

digestão total ou parcial pela enzima LNP, acaba por ser metabolizado pela flora bacteriana intestinal, gerando ácidos graxos de cadeia curta, hidrogênio, dióxido de carbono e metano (Lomer; Parkes; Sanderson, 2008; Brüssow *et al*., 2013; Sibley, 2004; Lukito *et al*., 2015) (ver Figura 1). Estes metabólitos resultam nos sinais e sintomas de má absorção ou intolerância a lactose (Lomer *et al*., 2008; Sibley, 2004; Lukito *et al*., 2015), como aumento na produção de gases pela fermentação, distensão abdominal, cólicas e diarréia, náusea, e cefaléia, sintomas comuns entre pacientes que apresentam a absorção ineficaz a lactose (Lomer *et al*., 2008; Brüssow *et al*., 2013). Já a intolerância à lactose é uma condição que, embora tenha sido documentada desde a antiguidade por figuras como Hipócrates (460-370 a.C.) e Galeno (129-200 d.C.), cujas observações incluem sintomas gastrointestinais após o consumo de leite (Fassio; Facioni; Guanini, 2018), só recentemente recebeu a atenção e a verificação científica que merece, especialmente nos últimos cinquenta anos (Ugidos Rodríguez; Matallana-González; Sánchez-Mata, 2018).

Revisões recentes indicam que o diagnóstico clínico da má absorção e da intolerância à lactose pode ser estabelecido por meio de vários métodos. Uma avaliação primária sobre sinais e sintomas após a ingestão de produtos lácteos, e uma dieta restritiva de produtos lácteos entre 15 e 21 dias, apresentando melhora dos sinais e sintomas, sendo a dieta restritiva a primeira escolha para o tratamento infantil (Barone *et al*., 2024 apud 2, 34, 35). Sendo também utilizado o teste de acidez das fezes, associado a testes laboratoriais, como: o teste de hidrogênio expirado, que mede o conteúdo de hidrogênio na respiração após a ingestão de lactose, é amplamente utilizado devido à sua natureza não invasiva. Além disso, o teste de tolerância ao leite envolve a administração de 500 mL de leite, seguido da medição dos níveis de glicemia, fornecendo informações sobre a capacidade do organismo de processar a lactose. Embora a biópsia do intestino delgado seja um método que pode ser considerado, sua utilização é rara, uma vez que é um procedimento invasivo. Por fim, a genotipagem tem se destacado como um teste emergente, apresentando maior sensibilidade e especificidade na identificação de variações genéticas relacionadas à produção de lactase. Juntas, essas abordagens oferecem uma avaliação abrangente e precisa da intolerância à lactose (Catanzaro et al., 2021; Malik; Panuganti, 2023).

Contextualizando a prevalência da deficiência de lactase e a intolerância à lactose em crianças, o estudo realizado por Heyman *et al*., (2006) apontou uma prevalência de aproximadamente 20% em crianças de origem hispânica, asiática e negra com menos de 5 anos de idade, enquanto as crianças de origem europeia apresentam taxas reduzidas de intolerância à lactose para a mesma faixa etária (Heyman *et al*., 2006). Recentemente, outra pesquisa

realizada em crianças e adolescentes (3 meses e 15 anos), mostrou que 66,7% da amostra apresentavam intolerância à lactose, enquanto os outros indivíduos apresentaram má absorção, tendo uma maior prevalência em meninas tanto para intolerância à lactose (55%) quanto para má absorção (60%) (Sobreira, 2024). Além disso, Lendvai-Emmer *et al*. (2019) destacaram que sintomas psicológicos, como déficit de atenção, hiperatividade e distúrbios do sono, podem estar associados a ingestão de leite. Entretanto, foi observado que tais sintomas, assim como os sintomas somáticos, podem apresentar uma melhora significativa com a adoção de uma dieta rigorosa de eliminação de produtos de origem láctea. (Lendvai-Emmer *et al*., 2019). De fato, compreender como a deficiência da lactase como um processo evolutivo normal, em populações hoje consumidoras de leite e derivados, promove importantes desfechos clínicos, é de suma importância para que avanços científicos sejam realizados e medidas simples de intervenções precoce possam ser desenvolvidas para melhorar o desfecho clínico e prognóstico (Porzi *et al*., 2021).

A abordagem do impacto da intolerância à lactose na maior predisposição a distúrbios psiquiátricos tem sido recentemente explorada, com resultados ainda escassos na literatura. Em um estudo de modelo animal com dietas ricas em lactose foi avaliado o comportamento social e sintomas depressivos demonstrando que a dieta rica em lactose, diminuiu a interação social entre os ratos no teste de preferência social, com efeito, mais exacerbado na fórmula comercial (Galvão, 2022). Dessa forma, se torna de extrema importância a avaliação da relação entre os sinais e sintomas de intolerância à lactose autorrelatada e padrões comportamentais em crianças, para melhor compreensão do impacto da relação intestino-cérebro na disbiose associada à sensibilidade à lactose, para preconizar intervenção precoce.

5.3 EIXO INTESTINO-CÉREBRO E O COMPORTAMENTO

Como descrito previamente, os problemas relacionados à má absorção da lactose podem levar a vários sinais e sintomas, tanto associados a modificações gastro intestinais, quanto do sistema nervoso central (SNC). Dessa forma, pesquisas recentes destacam sobre a formação da microbiota, que se inicia ainda durante o período gestacional, com transferência da mãe para o feto (Berding *et al*., 2021), no entanto, é após o nascimento que o microbiota se desenvolve de maneira mais acentuada, trazendo ainda a herdabilidade do microbioma da mãe no período gestacional, processo de suma importância (Berding *et al*., 2021). Esse ecossistema apresenta uma composição dinâmica e individual o qual é sujeito a múltiplas influências incluindo fatores genéticos, hábitos alimentares, estilo de vida, comorbidades e uso de medicamentos, que podem

ocasionar alterações na microbiota ao longo do tempo (Wang *et al*., 2017; Costa; Medeiros, 2020; Sayed; Aleya; Kamel, 2021).

O intestino humano abriga uma comunidade complexa de microrganismos, englobando bactérias, fungos, vírus, arqueias e protozoários, cujas funções são essenciais para a manutenção da saúde do organismo (Cryan *et al*., 2019). Entre essas funções, destacam-se a fermentação de fibras, a produção de vitaminas, a defesa contra patógenos, a regulação imunológica e auxiliam na produção de neurotransmissores (Hillman *et al*., 2017). Assim, estudos em modelos animal e clínico têm demonstrado que a manutenção do equilíbrio da microbiota torna-se crucial para a absorção efetiva de nutrientes, contribuindo para a homeostase do organismo (Rucklidge *et al*., 2021; Thursby; Juge, 2017; Zhang *et al*., 2022). Entretanto, a disbiose associada à absorção ineficaz de lactose, pode comprometer a funcionalidade da microbiota intestinal, resultando em distúrbios digestivos e impactando a saúde geral, com especial atenção para os distúrbios neuropsicológicos observados nos últimos anos (Allen *et al*., 2016; Gois *et al*., 2022; Deng *et al*., 2021, Buffington *et al*., 2016; De Theije *et al*., 2014; Simeonova *et al*., 2018; Tomova *et al*., 2015).

A comunicação entre o eixo intestino cérebro e o microbioma têm sido estabelecida nos últimos anos, e ocorre de maneira bidirecional (Costa, 2024; Ferreira; Cardoso, 2024; Naufel *et al*., 2023), envolvendo uma rede complexa de interações que inclui a medula espinhal e diferentes partes do Sistema Nervoso, como o Sistema Nervoso Periférico e o Sistema Nervoso Entérico (Moloney *et al*., 2014; Costa; Medeiros 2020). Embora o Sistema Nervoso Entérico possua certa autonomia, ele mantém uma forte conexão com o SNC (Martins, 2022), sendo o nervo vago, o atuante chave na divisão parassimpática (Moloney *et al*., 2014), agindo através de suas vias aferentes (80%) e eferentes (20%) sobre as camadas das mucosas e da musculatura de todo trato gastrointestinal (Banfin *et al*., 2021 apud Martins, 2022), onde ocorre a produção de neurotransmissores, os quais são mensageiras químicas, responsáveis pela troca de informações e modulação (Siqueira, 2018) entre os neurônios,tais como: acetilcolina (Ach), catecolaminas, ácido gama-aminobutírico (GABA), histamina, melatonina e serotonina (5-HT), que atravessam a barreira hematoencefálica (Thursby, 2017 apud Sacramento, 2020). Assim, essa conexão é crucial para a homeostase e a saúde mental do indivíduo (Karl *et al*., 2018 apud Sacramento, 2020).

Entretanto, esses mecanismos necessitam de melhor compreensão, mas já evidenciam que a interação entre o intestino e o cérebro é um fator importante na fisiopatologia de problemas neurológicos, mostrando a relevância dessa relação para a saúde mental e o

comportamento em crianças (Pereira, 2023). Adicionalmente, alterações na microbiota intestinal provocadas pela disbiose podem interromper suas funções benéficas e estão associadas a várias doenças, como doenças autoimunes, infecções bacterianas, síndrome do intestino irritável, distúrbios metabólicos, câncer colorretal entre outras (Mesa *et al*., 2020; Suárez-Martínez *et al*., 2023).

A literatura demonstra uma diferença no perfil da microbiota intestinal em indivíduos com alterações emocionais e comportamentais, segundo (Andrioaie *et al*., 2022), de acordo com estudos utilizados em sua pesquisa, indivíduos com ansiedade apresentaram uma diminuição nos gêneros bacterianos: *Bacteroidetes*, *Ruminococcus gnavus*. Já em indivíduos com ansiedade e depressão, o gênero bacteriano *Ruminococcus* aparece diminuído. Em pacientes com transtorno de Depressão Maior (TDM), apresentou uma maior abundância no gênero *Clostridium* e em crianças com TEA, houve uma maior abundância de *Bacteroides* e *Lactobacillus* e redução de *Bifidobacterium* e *Streptococcus* por exemplo, esses indivíduos apresentaram alterações na regulação e produção de determinadas bactérias em comparação aos grupos controles de estudos, trazendo uma melhor compreensão da associação entre essas patologias (Andrioaie *et al*., 2022; Clapp *et al*., 2017; Grau-Del Valle *et al*., 2023; Soltysova; Tomova; Ostatnikova, 2022) também aponta essas alterações em crianças em idade escolar, os quais demonstraram que alterações na microbiota estão associadas a sintomas depressivos, além disso, grupo de Fujihara *et al*., (2023) mostrou uma relação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e as dificuldades na regulação emocional infantil (Fujihara *et al*., 2023; Zong *et al*., 2022). A relação entre microbiota e saúde mental torna relevante a investigação dos impactos da intolerância à lactose nos problemas internalizantes, externalizantes e totais infantis, assunto que necessita de mais estudos na literatura.

5.4 PROBLEMAS EMOCIONAIS E COMPORTAMENTAIS INFANTIS

O processo de autorregulação inicia-se na primeira infância (Vaz *et al*., 2020), bem como descrito a regulação e formação da microbiota e se desenvolvem ao longo de toda a vida (Berding *et al*., 2021). Pesquisadores têm focado sua atenção em demonstrar a importância desta fase para o desenvolvimento dos circuitos cerebrais a partir das exposições ao ambiente. Estudos relatam que as experiências positivas e os relacionamentos que promovem proteção e suporte nesta fase fortalecem o sistema biológico em desenvolvimento, fornecendo, dessa forma, uma sólida arquitetura cerebral e o desenvolvimento de inúmeras habilidades (Crespi et al., 2020; Vaz *et al*., 2020; Villar, 2021; Berding *et al*., 2021).

A literatura aponta que a etiologia dos comportamentos é multifatorial, dependendo de variáveis biológicas, genéticas e epigenéticas, temperamentais e do contexto em que a criança está inserida (Fava; Andretta; Marin, 2023). Relacionamentos, vivências familiares, sociais, situação socioeconômica e escolaridade exercem influência significativa na formação e, consequentemente, no desenvolvimento emocional e mental (Bach *et al*., 2019). Essas dimensões interdependentes, incluindo ajustes fisiológicos a diferentes estímulos, regulação genética e epigenética, podem refletir significativamente na capacidade de adaptação, na cognição, na motricidade, na nutrição e no aprendizado ao longo do tempo (Fava; Andretta; Marin, 2023; Passos, 2023).

Ainda em relação aos problemas de comportamento, Achenbach e Edelbrock (1969) conduziram um estudo com o objetivo de classificar os sintomas psiquiátricos em crianças, evidenciando que a sintomatologia associada a esses indivíduos pode ser organizada em grupos de alterações emocionais e comportamentais sindrômicas. Essas alterações são tipicamente categorizadas em comportamentos internalizantes e externalizantes (Achenbach; Edelbrock, 1969). Nesse sentido, as desordens comportamentais referidas como problemas externalizantes se relacionam a um controle insuficiente (ou subcontrole) sobre emoções, pensamentos e comportamentos. Tais problemas incluem características desafiadoras, como dificuldades de atenção, problemas de autorregulação, e comportamentos antissociais, agressivos e transgressores. Por outro lado, os problemas emocionais, frequentemente denominados problemas internalizantes, estão associados a um controle excessivo (ou supercontrole) desses processos, refletindo as dificuldades que a criança vivencia em relação a si mesma, que podem manifestar-se por meio de sentimentos de tristeza, medo, isolamento, retraimento, inferioridade e queixas somáticas (Achenbach; Edelbrock, 1978, 1969; APA, 2014).

De acordo com a Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2014), estima-se que entre 10% e 20% das crianças e adolescentes em todo o mundo sofram de transtornos emocionais e comportamentais. Estudo conduzido com participantes em idade escolar, entre 6 e 12 anos, no Québec, identificou uma prevalência de sintomas externalizante 29,2% e internalizante 11,7% assim como aproximadamente 14% das crianças avaliadas apresentavam sintomas comórbidos (Vergunst *et al*., 2023). Já estimativas de prevalências brasileiras mostraram 25,4% para transtornos internalizantes, 12,1% para transtornos externalizantes e 30,3% para atrasos no desenvolvimento socioemocional (Caetano *et al*., 2021). Além disso, pelo menos 25% das crianças em idade pré-escolar que vivem em áreas urbanas no Brasil apresentaram algum tipo de transtornos do desenvolvimento (Caetano *et al*., 2021).

Outra pesquisa no âmbito nacional indica que a taxa de prevalência para problemas

comportamentais em crianças oscila entre 12,7% e 19,9% (Borsa *et al*., 2011). Estudo realizado no Nordeste brasileiro revelou uma prevalência global de 23,5% para problemas de comportamento, sendo 9,7% para problemas internalizantes e 25,2% para problemas externalizantes (Dos Santos *et al*., 2016). Especificamente em Pelotas, um estudo transversal indicou que a prevalência de problemas emocionais e comportamentais foi de 30,0% entre os meninos e 28,2% entre as meninas (Bach *et al*., 2019). O estudo ainda aponta que existem fatores diversos que influenciam esses problemas, como: problemas de saúde mental dos responsáveis diretos, exposição à adversidade por condições econômicas desfavorecidas, baixa escolaridade dos pais, assim como fatores biológicos e nutricionais; esses fatores aumentam em 71% a probabilidade de problemas emocionais e comportamentais entre os escolares (Bach *et al*., 2019). Diante dessa complexidade, é fundamental adotar uma visão ampliada sobre os problemas internalizantes, externalizantes e totais em crianças, considerando os múltiplos fatores que influenciam sua prevalência e incidência. Identificar esses fatores e entender sua magnitude é crucial para embasar intervenções precoces, visando à redução das psicopatologias infantis.

6. MÉTODO

6.1 DELINEAMENTO

O estudo irá seguir um delineamento do tipo transversal, aninhado a uma coorte de base populacional na cidade de Pelotas-RS.

6.2 PARTICIPANTES

Para esse estudo será utilizada a sétima etapa do estudo (T7), que está aninhado a um estudo maior de coorte em andamento intitulado: “Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar”. O estudo maior inclui gestantes entre 14 e 43 anos de idade em diferentes etapas: as gestantes primeiramente foram avaliadas no primeiro e segundo trimestre gestacional (T1) e entre 60 e 90 dias após a primeira avaliação (T2). Após o parto, as crianças passaram a ser avaliadas juntamente com suas mães em cinco momentos: 90 dias após o parto (T3), 18 meses (T4), 21 meses (T5), avaliação da díade durante a pandemia de Covid-19, via telefone (T6) e avaliação dos participantes após a 5ª etapa (T7).

O processo de amostragem foi realizado tendo setores censitários delimitados pelo

Instituto Brasileiro de Estatística (IBGE) como unidades amostrais primárias, onde foram selecionados, de forma sistemática, domicílios em cada setor censitário amostrado, sendo realizados em dois estágios: primeiramente, foram listados os 488 setores censitários da zona urbana de acordo com a malha do Censo de 2010 para o sorteio de 244 setores (50% do total). Depois, cada um dos setores sorteados, para entrar na amostra, recebeu a visita de um "batedor" para listagem de todos os domicílios com gestantes nos primeiros dois trimestres de gravidez. Todas as mulheres, nos dois primeiros trimestres de gestação, encontradas na "bateção" foram convidadas a participar da pesquisa.

6.2.1 Critérios de inclusão

Para o presente estudo foram incluídas apenas as díades avaliadas na sétima etapa do estudo. Para o estudo maior foram considerados critérios de inclusão, fazer parte do setor censitário sorteado, ter até 24 semanas de gestação, residir na zona urbana da cidade de Pelotas/RS e ter capacidade para compreender os instrumentos do estudo.

6.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os participantes incapazes de responder e/ou compreender o instrumento de pesquisa em questão; portadores de sofrimento psíquico grave, ou retardo mental. Bebês e crianças com impossibilidade de realizar os testes propostos, ou portadores de doenças incapacitantes também foram excluídos.

6.3 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS

6.3.1 Coleta de Dados Sociodemográficos e Classificação Socioeconômica

Para a coleta de dados será utilizado um questionário contendo questões referentes a características sociodemográficas (idade, etnia, sexo). A classificação socioeconômica será baseada nos critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Essa classificação é baseada no acúmulo de bens materiais e na escolaridade do chefe da família, classificando os sujeitos em cinco níveis (A, B, C, D e E), sendo a classe A relativa a classes mais altas e a classe D relativa a menor poder aquisitivo. A classificação para intolerância autorrelatada será avaliada através de questionário respondido pelas mães a ingestão de lactose

e sinais e sintomas apresentados pelas crianças, considerando informações sociodemográficas e de saúde tanto da mãe como da criança.

6.3.2 *Child Behavior Checklist* - (CBCL) (Lista de Verificação do Comportamento Infantil)

É um questionário respondido pelo cuidador que identifica o comportamento problemático em crianças. É amplamente utilizado na pesquisa e na prática clínica com jovens. Como um conjunto principal de itens foi incluído em todas as versões da CBCL desde a década de 1980, ele mede se a quantidade de problemas de comportamento mudou ao longo do tempo ou entre as sociedades. A pontuação principal da CBCL é baseada em agrupamentos estatísticos de conjuntos de comportamentos que normalmente ocorrem juntos. Perguntas semelhantes são agrupadas em várias pontuações na escala da síndrome e suas pontuações são somadas para produzir uma pontuação bruta para essa síndrome. As oito escalas de síndrome de base empírica são: Comportamento Agressivo, Ansioso/Deprimido, Problemas de Atenção, Comportamento de Quebra de Regras, Reclamações Somáticas, Problemas Sociais, Problemas de Pensamento e Retirado/Deprimido. Existem duas escalas de "banda ampla" que combinam várias das escalas da síndrome: os problemas de internalização somam as pontuações Ansioso/Deprimido, Retirado/Deprimido e Reclamações Somáticas. A externalização de problemas combina Comportamento de Quebra de Regras e Comportamento Agressivo. Há também uma pontuação Total de problemas, que é a soma das pontuações de todos os itens do problema. As pontuações padrão são dimensionadas para que 50 seja a média da idade e do sexo dos jovens, com um desvio padrão de 10 pontos, pontuações mais altas indicam problemas maiores. Para cada síndrome, as escalas de problemas de Internalização e Externalização e a pontuação total, as pontuações podem ser interpretadas como comportamento normal, limítrofe ou clínico. Qualquer pontuação abaixo do percentil 93 é considerada normal, as pontuações entre o percentil 93 e 97 são clínicas limítrofes e qualquer pontuação acima do percentil 97 está na faixa clínica. Para avaliar os dados do presente estudo, os dados foram agrupados, normal e limítrofe *vs* clínico.

6.3.3 Questionário sobre a Intolerância à Lactose Autorrelatada

Foi realizado um questionário de perguntas com as mães, onde as mesmas responderam perguntas relacionadas aos sinais e sintomas após a ingestão de leite e seus derivados.

As perguntas que eu vou te fazer agora são sobre intolerância à lactose.

O(A) <criança participante da pesquisa> apresenta algum desconforto (como náusea, diarreia, dores de cabeça, etc.) ao consumir leite e seus derivados (como queijo, requeijão, manteiga, etc.)?

(0) Não (1) Sim

SE SIM, ele(a) apresenta quais desses sintomas? (PODE MARCAR MAIS DE UMA OI

(0) Náusea

(1) Dores abdominais

(2) Diarreia

(3) Gases

(4) Inchaço abdominal

(5) Dores de cabeça

(6) Constipação

(7) Indisposição física

(8) Irritabilidade

(9) Alteração comportamental

Há quanto tempo esses sintomas iniciaram?

__ __ anos __ __ meses e __ __ dias

O(A) <criança participante da pesquisa> já foi diagnosticado com intolerância à lactose?

(0) Não (1) Sim

Para a pontuação deste questionário foi implantada a seguinte escala: a criança que apresentar 1 (um) ou mais sintomas abordados no questionário acima, apresentará sugestão de intolerância ao leite autorrelatada.

6.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os questionários foram digitados e codificados no programa EpiInfo6. Para a comparação de variáveis contínuas com distribuição normal entre os grupos de participantes será utilizado o teste t de Student, e o teste do qui-quadrado para comparação entre variáveis nominais. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Será realizada regressão logística para confirmar os dados utilizando variáveis de confusão como sexo, idade,

características socioeconômicas e cor da pele. As análises estatísticas foram realizadas através do pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences (*SPSS) 22.0 para Windows.

6.5 ASPECTOS ÉTICOS

Foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Sendo assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados. As mães que apresentaram transtornos psiquiátricos receberam encaminhamento para atendimento psicológico/psiquiátrico no Campus da Saúde da UCPel. As mães foram informadas sobre os objetivos e procedimentos adotados nesta pesquisa e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As gestantes menores de idade necessitaram de um TCLE assinado por seus responsáveis. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPEL sob o protocolo número 47807915.4.0000.5339

6.5.1 Riscos

O presente estudo poderá apresentar riscos ligados apenas ao momento da coleta de sangue (para a mãe), onde poderá ocorrer edema, rubor ou dor local ou possível risco de a mãe sentir-se constrangida devido à determinadas perguntas pessoais que foram abordadas no questionário.

6.5.2 Benefícios

O estudo possibilitará conhecimentos sobre a ingestão de leite e seus derivados pelas crianças e a sua relação no processo de desenvolvimento das mesmas, pois a alimentação é um fator influenciador nos perfis epigenéticos. Além de gerar informações que virão a contribuir com a comunidade científica através dos resultados e consequentemente, para melhor abordagem e entendimento dos comportamentos emocionais e comportamentais em crianças.

6.6 CRONOGRAMA

	2023		2024	
	1° Semestre	**2° Semestre**	**1° Semestre**	**2° Semestre**
Revisão de Literatura	X	X	X	X
Elaboração do Projeto	X	X	X	X
Qualificação				X
Análise dos Dados				X
Escrita Artigo				X
Defesa				X

6.7 ORÇAMENTO

O presente projeto trata-se de um recorte vinculado a um estudo que recebeu financiamento da Fundação Bill e Melinda Gates, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT), com um valor de R$449.379,80, para a referente proposta não há custos adicionais.

REFERÊNCIAS

Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo, 2011. Disponível em: <https://www.abep.org/criterio brasil.>

ANDRIOAIE, I. M.; DUHANIUC, A.; NASTASE, E. V.; IANCU, L. S.; LUNCA, C.; TROFIN, F.; ANTON-PADURARU, D. T.; DORNEANU, O. S. The Role of the Gut Microbiome in Psychiatric Disorders. **Microorganisms**. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/12/2436>

ANGUITA-RUIZ, A; AGUILERA, C. M.; GIL, Á. Genetics of lactose intolerance: an updated review and online interactive world maps of phenotype and genotype frequencies. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2689, 2020. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899182/>

AGUS, A.; CLÉMENT, K.; SOKOL, H. Metabólitos derivados da microbiota intestinal como reguladores centrais em distúrbios metabólicos. **LibreTexts Biology**, 2021. Disponível em: <https://bio.libretexts.org/@go/page/65731.>

ALLEN, A.; HUTCH, W.; BORRE, Y. E.; KENNEDY, P. J.; TEMKO, A.; BOYLAN, G.; MURPHY, E.; CRYAN, J. F.; DINAN, T. G.; CLARKE, G. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. **Translational Psychiatry**. 2016. Disponivel em: < https://www.nature.com/articles/tp2016191>

American Psychiatric Association. DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos. Mentais. 5. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2014. 992p.

BACH, S. L.; MOLINA, M. L.; AMARAL, P. L. A.; REYES, A. N.; JANSEN, K.; SILVA, R. A.; MOTTA, J. V. Emotional and behavioral problems: a school-based study in southern Brazil. **Trends Psychiatry Psychotherapy**, p. 211-217, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/trends/a/NzDgBWKdjLNvjkHpqLPDtbJ/abstract/?lang=pt.>

BARBOSA, N. E. de A.; FERREIRA, N. C. de J.; VIEIRA, T. L. E.; BRITO, A. P. S.O.; GARCIA, H. C. R. Intolerância à lactose: revisão sistemática. **Pará Research Medical Journal**, 2020. Disponível em:<https://prmjournal.emnuvens.com.br/revista/article/view/47.>

BARONE, A. C. C; SILVA, M. C. S; OLIVEIRA, I. P. P; ARAÚJO, F. P. Intolerância à lactose e má absorção: manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. Brazilian **Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 10, p. 707–720, 2024.Disponível em: https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/3834

BAYLESS, T. M.; BROWN, E.; PAIGE D. M. Lactase Non-persistence and Lactose Intolerance. **Current Gastroenterology Reports**. 2017. Disponível em: < https://link.springer.com/article/10.1007/s11894-017-0558-9>

BERDING, K.; VLCKOVA, K.; MARX, W.; SCHLLEEKENS, H.; STANTON, C.; CLARKE, G.; JACKA, F.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F.et al, 2021. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. Advances **in Nutrition**, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8321864/>

BANFI, D.; MORO, E.; BOSI, A.; BISTOLETTI, M.; CERANTOLA, S.; CREMA, F.; MAGGI, F.; GIRON, M. C.; GIARONI, C.; BAJ, A. Impact of Microbial Metabolites on Microbiota–Gut–Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease. Internacionacional **Journal of Molecular Sciences**. 2021. Disponível em: < https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7915037/>

BORSA, J. C.; SOUZA, D. S.; BANDEIRA, D. R. Prevalência dos problemas de comportamento em uma amostra de crianças do Rio Grande do Sul. 2011. **Psicologia: Teoria e Prática**, p. 15-29. Disponível em: <https://editorarevistas.mackenzie.br/index.php/ptp/article/view/2821/2975.>

BUFFINGTON, S. A.; PRISCO, G. V. D.; AUCHTUNG, T. A.; AJAMI, N. J.; PETROSINO, J. F.; COSTA-MATTIOLI, M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. **Cell**, v. 165, n. 7, p. 1762-1775, 2016. Disponível em: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27315483/>

BRÜSSOW, H. Nutrition, population growth and disease: a short history of lactose. **Environmental Microbiology**, 2013. Disponível em: <doi: 10.1111/1462- 2920.12117.>

CAETANO, S. C.; RIBEIRO, M. V. V.; ASKARI, M. S.; SANCHEZ, Z. M.; ROSÁRIO, M.

C.; PERISSINOTO, J.; RESENGUE, R.; FELIX, E.; MARIANO, M.; FIDALGO. T. M.; CAETANO, M.; MARI, J. J.; SURKAN, O. J.; MARTINS, S. S. An epidemiological study of childhood development in an urban setting in Brazil. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 43, p. 43-54, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/rFBLk8NpnzXgKBfN963VpVC/?lang=en>

CATANZARO, R.; SCIUTO, M.; MAROTTA, F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Nutrition research**, v. 89, p. 23–34. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.02.003>

CLAPP, M.; AURORA N.; HERRERA, L.; BHATIA, M.; WILEN, E.; WAKEFIELD, S. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. **Clinics and Practice**, v. 7, 2017. Disponível em: <doi: 10.4081/cp.2017.987.>

COSTA, L.; MEDEIROS, M. Papel da microbiota intestinal na saúde humana e doenças. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 35, p. 22-31, 2020. Disponível em <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358402/29390-texto-do-artigo-161139-1-10-20201020.pdf>

COSTA, D. G. Eixo intestino-cérebro e transtornos psicológicos: uma revisão integrativa sobre probióticos e prebióticos. **Revista J. R. G. de Estudos Acadêmicos,** 2024. Disponível em: <revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/986/869>

CRESPI, L.; NORO, D.; NÓBILE, M. F. Neurodesenvolvimento na Primeira Infância: aspectos significativos para o atendimento escolar na Educação Infantil. **Ensino em Revista**, 2020, v. 27, n. especial dez. Disponível em: <http://educa.fcc.org.br/pdf/ensino/v27nspe/1983-1730-ensino-27-spe-1517.pdf.>

CRYAN, J F.; O'RIORDAN, K. J.; COWAN, C. S. M.; SANDHU, K. V.; BASTIAANSSEN, T. F. S.; BOEHME, M.; CODAGNONE, M. G.; CUSSOTTO, S.; FULLING, C.; GOLUBEVA, A. V.; GUZZETTA, K. E.; JAGGAR, M.; LONG SMITH, C. M.; LYTE, J. M.; MARTIN, J. A.; MOLINERO-PEREZ, A.; MOLONEY, G.; MORELLI, E.; MORILLAS, E.; O'CONNOR, R.; CRUZ-PEREIRA, J. S.; PETERSON, V. L.; REA, K.; RITZ, N. L.; SHERWIN, E.; SPICHAK, S.; TEICHAMN, E. M.; VAN DE WOUW, M.; VENTURA-SILVA, A. P.; WALLACE FITZSIMONS, S. E.; HYLAND, N.; CLARKE, G.; DINAN, T. G. The Microbiota Gut-Brain Axis. **Physiological Reviews**, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/

DENG, Y.; ZHOU, M.; WANG, J.; YAO, J.; YU, J.; LIU, W.; WU, L.; WANG, J.; GAO, R. Involvement of the microbiota-gut-brain axis in chronic restraint stress: disturbances of the kynurenine metabolic pathway in both the gut and brain. **Gut microbes**, v. 13, p. 1–16, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1869501>

DE THEIJI, C. G. M.; WOPOREIS, H.; RAMADAN, M.; EIJNDTHOVEN, T. V.; LAMBERT, J.; KNOL, J.; GARSSEN, J.; KRANEVELD, A. D.; OOZEER, R. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. **Brain Behavior Immunity**, 2014. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333160/>

DOS SANTOS, L. M; QUEIRÓS, F. C; BARRETO, M. L; DOS SANTOS, D. B. Prevalence of behavior problems and associated factors in preschool children from the city of Salvador, state of Bahia, Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 38, 2016. Disponível em: <doi:10.1590/1516-4446-2014-1596>

EL-SAYED, A; ALEY, L; KAMEL, M. Microbiota's role in health and diseases. **Environmental Science and Pollution Research**, p. 36967-36983, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8155182/>

FASSIO, F.; FACIONI, M. S.; GUAGNINI, F. Lactose maldigestion, malabsorption, and intolerance: a comprehensive review with a focus on current management and future perspectives. **Nutrients**, 2018. Disponível em: <doi: 10.3390/nu10111599.>

FAVA, D. C.; ANDRETTA, I.; MARIN, A. H. Problemas emocionais e de comportamento em crianças: fatores associados e preditivos. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 19, p. 61-69, 2023. Disponível em <https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808- 56872023001000061>

FERREIRA, V. G.; CARDOSO, A. M. O papel da microbiota intestinal nos distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 10, n. 24, 2024. Disponível em:<https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/177>

GALVÃO, M. C. Estudo de modelos experimentais de intolerância à lactose em ratos: relação com distúrbios psiquiátricos. **Tese de Doutorado. Universidade Paulista.** 2022. Disponível em: <https://repositorio.unip.br/patologia-dissertacoes-teses/estudo de-modelos-experimentais-de-intolerancia-a-lactose-em-ratos-relacao-com-disturbios psiquiatricos/>

GOIS, M. F. B.; SINHA, T.; SPRECKELS, J. E.; VILA, A. V.; BOLTE, L. A.; WEERSMA,

R. K.; WIJMENGA, C.; FU, J.; ZHERNAKOVA, A.; KURILSHIKOV, A. Role of the gut microbiome in mediating lactose intolerance symptoms. **Gut**, 2022. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086598/>

GRAU-DEL VALLE, C; FERNÁNDEZ, J; SOLÁ, E; MONTOYA-CASTILLA, I; MORILLAS, C; BAÑULS, C. Association between gut microbiota and psychiatric disorders: a systematic review. **Frontiers in Psychology**, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1215674>

HEYMAN, M. B. Intolerância à lactose em bebês, crianças e adolescentes. **Pediatrics**, v. 18, n. 3, p. 1279-1286, 2006. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/118/3/1279/69390/Lactose-Intolerance in-Infants-Children-and?autologincheck=redirected.>

FUJIHARA, H; MATSUNAGA, M; UEDA, E; KAJIWARA, T; TAKEDA, A. K; WATANABE, S; BABA, K; HAGIHARA, K, MYOWA, M. Altered Gut Microbiota Composition Is Associated with Difficulty in Explicit Emotion Regulation in Young Children. **Microorganisms**, 2023. Disponível em : < https://www.mdpi.com/2076- 2607/11/9/2245>

HILLMAN, E. T; LU, H; YAO, T; NAKATSU, C. H. Microbial ecology along the gastrointestinal tract**. Microbes Environ**, v. 32, p. 300–313, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129876/>

HUBÁCEK, J. A.; ADÁMKOVÁ, V.; ŠEDOVÁ, L.; OLISAROVÁ, V.; ADÁMEK, V.; TÓTHOVÁ, V. Frequência de genótipos LCT-13910C/T de persistência de lactase associada ao tipo adulto nas populações checa/eslava e checa Roma/cigana. **Genetics and Molecular Biology**, 2017. Disponível em: <doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016- 0071.>

INGRAM, C. J; MULCARE, C. A; ITAN, Y; THOMAS, M. G; SWALLOW, D. M. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. **Human genetics**, v. 124, p. 579-591, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034520/>

KARL, J. P; BERRYMAN, C. E; YOUNG, A. J; RADCLIFFE, P. N; BRANCK, T. A; PANTOJA-FELICIANO, I. G; ROOD, J. C; PASIAKOS, S. M. Associations between the gut microbiota and host responses to high altitude. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.** 2018. Disponível em: <

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212253/>

LADAS, S. D; KATSIYIANNAKI-LATOUFI, E; RAPTIS, S. A. Lactose maldigestion and milk intolerance in healthy Greek schoolchildren. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 53, p. 676-680, 1991. Disponível em: < https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002916523171619>

LENDVAI, D; EMMERT, V; FUSZ, K; PREMUSZ, V; TÓTH, G. P319 The unexpected 'troublemaker' – Behavioural changes in children with cow's milk protein allergy**. Archives of Disease in Childhood**, 2019. Disponível em: < https://www.researchgate.net/publication/336618386_P319_The_unexpected_'troublem aker'_-_Behavioural_changes_in_children_with_cow's_milk_protein_allergy>

LING, Z; CHENG, Y; CHEN, F; YAN, X; LIU, X; SHAO, L; JIN, G; ZHOU, D; JIANG, G; LI, H; ZHAO, L; SONG, Q.Changes in fecal microbiota composition and the cytokine expression profile in school-aged children with depression: A case-control study. **Frontiers in Immunology**, 2022. Disponível em: < doi: 10.3389/fimmu.2022.964910>

LOMER, M. C. E.; PARKES, G. C.; SANDERSON, J. D. Artigo de revisão: intolerância à lactose na prática clínica - mitos e realidades. **Aliment Pharmacology Therapeutics**, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17956597/.>

LUKITO, W.; MAÇÇLIK, S. G.; SURONO, I. S.; WAHLQVIST, M. L. Da "intolerância a lactose" à "nutrição à lactose". **National Library of Medicine**, 2015. Disponível em: <doi: 10.6133/apjcn.>

MALIK, T. F; PANUGANTI, K.K. Lactose intolerance. **StatPearls**. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>

MARTINS, W. S. Eixo Intestino Cérebro: Uma Revisão Narrativa de Literatura. **Unileão**. 2022. Disponível em: <https://sis.unileao.edu.br/uploads/3/BIOMEDICINA/WESLLEY_DOS_SANTOS_MARTINS.pdf.>

MESA, M. D; LOUREIRO, B; IGLESIA, I; GONZALEZ, S. F; OLIVÉ, E. L; ALGAR, O. G; SOLANA, M. J; PEREZ, M. J. C; SAINZ, T; MARTINEZ, L; ESCUDER VIECO, D; PARRA-LLORCA, A; SÁNCHEZ-CAMPILLO, M; MARTINEZ, G. R; ROIG, D. G; GRUZ, M. P; ANDREU-FERNÁNDEZ, V; CLOTET, J; SAILER, S; IGLESIAS-PLATAS, I; LÓPEZ-

HERCE, ; ARAS, R; PALLÁS-ALONSO, C; PIPAON, M. S; VENTO, M; GORMAZ, M; DAZA, E. L; CALVO, C. CABANÃS, F. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: a comprehensive review. **Nutrients,** v. 12, n. 1, p. 133, 2020. Disponível em: < https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7019214/

MISSELWITZ, B.; BUTTER, M.; VERBEKE, K.; FOX, M. R. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. **Gut.** p. 2080-2091, 2019. Disponível em: <doi: 10.1136/gutjnl-2019-318404.>

MOLONEY, R. D; DESBONNET, L; CLARKE, G; DINAN, T. G; CRYAN, J. F. The microbiome: stress, health and disease. **Springer Nature Link**, v. 25, p. 49-74, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00335-013-9488-5>

NAUFEL, M. F.; TRUZZI, G. M.; FERREIRA, C. M.; COELHO, F. M. S. The brain gut-microbiota axis in the treatment of neurologic and psychiatric disorders. **Arquivos de Neuropsiquiatra**, p. 670-684, 2023. Disponível em: <doi: 10.1055/s-0043- 1767818.>

PASSOS, A. P. D. Integration of Motor, Cognitive, Nutritional, Metabolic, and Epigenetic Influence Variables Related to Early Childhood as a Tool to Promote Child Development at Kindergarten Schools. **Intechopen**, 2023. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/375562533_Integration_of_Motor_Cognitive_Nutritional_Metabolic_and_Epigenetic_Influence_Variables_Related_to_Early_Childhood_as_a_Tool_to_Promote_Child_Development_at_Kindergarten_Schools>

PORZI M, BURTON-PIMENTEL KJ, WALTHER B, VERGÈRES G. Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. **Nutrients**. 2021. Disponível em: <doi: 10.3390/nu13051503> RASINPERA, H; SAVILAHTI, E; ENATTAH, N. S.; KUOKKANEN, M. TOTTERMAN, N; LINDAHL, H; JÄRVELÄ, I. KOLHO, K-L. Um teste genético que pode ser usado para diagnosticar hipolactasia do tipo adulto em crianças. **Gut**, p**.** 1571– 1576, 2004. Disponível em: < https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1774274/>

RUCKLIDGE, J. J; JOHNSTONE, J. M.; KAPLAN, B. J. Nutrition provides the essential foundation for optimizing mental health. **Evidence-Based Practice in Child and Adolescent Mental Health**, v. 6, n. 1, p. 131-154, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/349542695_Nutrition_Provides_the_Essential_Foundation_for_Optimizing_Mental_Health

SANTOS, L. M; QUEIRÓS, F. C; BARRETO, M. L; SANTOS, D. N. Prevalence of behavior problems and associated factors in preschool children from the city of Salvador, state of Bahia, Brazil. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 38, n. 1, p. 46– 52, jan. 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbp/a/3vWnncTMJhNyc4nHGChHJXC/?lang=en#

SACRAMENTO, M. J. S. A influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas. **Universidade de Coimbra**, 2020. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10316/93008.>

SAHI, T; ISOKOSKI, M; JUSSILA, J; LAUNIALA, K; PYÖRÄLÄ, K. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. **Lancet**, v. 2, p. 823–826, 1973. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)90862-3>

SCHIRRU, E.; CORONA, V.; USAI-SATTA, P.; SCARPA, M.; CUCCA, F.; DE VIRGILIIS, S.; ROSSINO, R.; FRAU, F.; MACIS, M. D.; JORES, R. D.; CONGIA, M. Decline of lactase activity and c/t-13910 variant in Sardinian childhood. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, 2007. Disponível em: <doi: 10.1097/MPG.0b013e31805b5899.>

SIBLEY, E. Variação genética e intolerância à lactose: métodos de detecção e implicações clínicas. **American Journal of Pharmacogenomics**, 2004, 239-245. Disponível em: <doi: 10.2165/00129785-200404040-00003.>

SIMEONOVA, D; IVANOVSKA, M; MURDJEVA, M; CARVALHO, A. F; MAES, M. Recognizing the Leaky Gut as a Trans-diagnostic Target for Neuroimmune Disorders Using Clinical Chemistry and Molecular Immunology Assays. **Current topics in medicinal chemistry**, p. 1641–1655, 2018. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30430944/>

SOBREIRA, L. S. C. D.; MONTEIRO, J. L. V.; PIRES, R. M. P.; SILVA, R. M.; OLIVEIRA, D. C.; SÁ, O. M. S. Baixa Ingestão de crianças com intolerância à lactose e hipersensibilidade a leite. **Nutrição Brasil**, 2024. Disponível em: <https://ojs.atlanticaeditora.com.br/index.php/Nutricao-Brasil/article/view/172.>

STORHAUG, C. L. FOSSE, S. K.; FADNES, L. T. Estimativas nacionais, regionais e globais para má absorção de lactose em adultos: uma revisão sistemática e meta-análise. **Lancet Gastroenterol Hepatology**, 2017. Disponível em: <doi: 10.1016/S2468- 1253(17)30154-1.>

SÚAREZ-MARTINES, C; SANTAELLA-PASCUAL, M; YAGÜE-GUIRAO, G;

MARTÍNEZ-GRACIÁ, C.. Infant gut microbiota colonization: influence of prenatal and postnatal factors, focusing on diet. **Frontiers in microbiology**, v. 14, p. 1236254, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1236254/full >

THURSBY, E.; JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical Journal**, p. 1823–1836, 2017. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28512250/>

TOMOVA, A; HUSAROVA, V; LAKATOSOVA, S; BAKOS, J; VLKOVA, B; BABINSKA, K; OSTATNIKOVA, D. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. **Physiology Behavior**, p. 179-187, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25446201/

UGIDOS-RODRÍGUEZ S , MATALLANA-GONZÁLEZ MC , SÁNCHEZ-MATA MC . Lactose malabsorption and intolerance: a review. **Food Funct**. 2018. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/fo/c8fo00555a>.

USAI-SATTA. P; OPPIA, F; LAI, M; CABRAS, F. Hydrogen breath tests: are they really useful in the nutritional management of digestive disease?. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 974, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/974>.

VAZ, A. F.; FIGUEREDO, L. Z. P.; MOTTA, A. B. Problemas de comportamento, ansiedade de habilidades sociais de crianças pré-escolares. **Psicologia: Teoria e Prática**, 2020, 161-184. Disponível em: <https://editorarevistas.mackenzie.br/index.php/ptp/article/view/11779/10499.>

VERGUNST, F; COMMISSO; GEOFFROY, M.C; TEMCHEFF, C; POIRIER, M; PARK, J; VITARO, F; TREMBLAY, R; CÔTÉ, S; ORRI, M. Association of Childhood Externalizing, Internalizing, and Comorbid Symptoms With Long-term Economic and Social Outcomes. **Jama Network**, 2023. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2800143>

VILLAR, M. S. P. V. Autorregulação e Ajustamento Emocional e Comportamental em crianças de Idade Pré-Escolar. **Universidade de Lisboa**, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/56577/1/ulfpie057780_tm.pdf.>

WANG, B; YAO, M; LV, L; LING, Z; LI, L. The human microbiota in health and disease. **Engineering**, v. 3, p. 71–82, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809917301492>

ZHANG, P. Influence of foods and nutrition on the gut microbiome and implications for intestinal health. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 17, p. 9588, 2022. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36076980/

PARTE II: ARTIGO

ARTIGO

The influence of self-reported milk intolerance symptoms on neurobehavioral problems in school-age children

Fabiana da Silveira Santos Sinnott[1], Janaína Xavier[1], Clarissa Ribeiro Bastos[1], Sabrina Garcia Tardiz[1], Bárbara Borges Rubin[1], Fernanda Teixeira Coelho[1], Aline Longoni[1], Adriano Martimbianco de Assis[1], Mariana Bonati de Matos[1], Jéssica Puchalski Trettim[1], Ricardo Tavares Pinheiro[1], Luciana de Avila Quevedo[1], Gabriele Ghisleni[1]

[1] Post-Graduation Program of Health and Behavior, Center of Health Science, Catholic University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Short Running: Self-reported milk intolerance symptoms impact child behavior.

Highlights:

- Self-reported milk intolerance symptoms were associated with increased internalizing problems in school-aged children.
- Self-reported milk intolerance symptoms were associated with increased total problems in school-aged children.
- This study underscores the importance of considering dietary factors when assessing childhood mental health.

Corresponding Author:
#Corresponding author: Gabriele Ghisleni
e-mail: ghisleni.g@gmail.com
Laboratory of Clinical Neuroscience
Post-Graduation Program of Health and Behavior
Center of Health Sciences
Catholic University of Pelotas
Rua Gonçalves Chaves 373, sala 324C
CEP 96015-560
Fone: +55 53 2128-8031
Fax: +55 53 2128 8229

Abstract:

Lactose malabsorption, a significant contributor to gastrointestinal symptoms, affects approximately two-thirds of the global population. Nutrition plays a key role in development through epigenetic regulation, particularly during pregnancy and infancy. While several factors influence neurobehavioral issues in children, the potential impact of lactose malabsorption remains unexplored. This study aims to investigate the link between self-reported milk intolerance symptoms and emotional and behavioral problems in children aged 3 to 6 years. It is a cross-sectional study under a broader research project involving a cohort of pregnant women in Brazil. A total of 586 children and 578 mothers were assessed using questionnaires that collected sociodemographic and clinical data. Self-reported symptoms of milk intolerance were examined through closed-ended questions addressing the signs and symptoms experienced by the children following the consumption of dairy products. Children's emotional and behavioral problems were assessed using the Child Behavior Checklist through composite scales (Internalizing, Externalizing, and Total Problems). Our sample of children comprised 50.1% girls, with 73.9% identifying as white, and 8% reporting symptoms of milk intolerance. Prevalence rates for internalizing, externalizing, and any behavioral problems were 25.1%, 11.8%, and 19.6%, respectively. A significant adjusted odds ratio was found between self-reported milk intolerance symptoms and internalizing (OR: 2.19; $p = 0.024$) and total problems (OR: 2.51; $p = 0.010$), with no effect on externalizing problems ($p = 0.667$). This study provides evidence of a positive relationship between symptoms associated with lactose malabsorption and neurobehavioral problems, highlighting an important topic for assessment and clinical preventive management strategies.

Keywords: Internalizing Problems; Milk intolerance symptoms; Neurodevelopment;

1. Introduction

Internalizing and externalizing problems are the most prevalent mental health challenges in childhood, affecting 10-20% of children and adolescents globally, according to the American Psychiatric Association (APA, 2014). These behavioral and emotional issues are closely linked to social adjustment and the ability to understand others' emotions. Long-term repercussions may include difficulties in social, educational, and later professional environments (Göbel et al., 2016; Ihle and Esser, 2006; Vergunst et al., 2023), as well as the increasing risk of adult psychiatric disorders (Vergunst et al., 2023). Internalizing problems are characterized by symptoms such as anxiety, depression, fear, isolation, social withdrawal, and somatic complaints while externalizing problems manifest as aggressive, oppositional, and delinquent behaviors (Achenbach and Edelbrock, 1969).

The behavioral and emotional issues in childhood is classified as multifactorial, encompassing biological changes, genetic predispositions, and environmental influences, including dietary factors (Anguita-Ruiz et al., 2020; Kretschmer et al., 2022; Ribichini et al., 2024). One significantly underestimated dietary factor is the malabsorption and/or lactose intolerance, a condition resulting from reduced or absent lactase enzyme activity or synthesis (Misselwitz et al., 2019). This is particularly relevant during childhood, a period characterized by high lactase expression and activity, given the crucial role of milk in early nutrition, and the high volume of milk consumed by children during this developmental stage (Anguita-Ruiz et al., 2020). Children with lactose intolerance may experience uncomfortable physical symptoms, such as abdominal pain, bloating, diarrhea, and nausea (Gremse et al., 2003; Misselwitz et al., 2019). These symptoms can negatively impact their emotional well-being and behavior, being associated with depression, anxiety, and unhappiness (Ayonrinde et al., 2020).

Importantly, the estimated global prevalence of lactose malabsorption was 68 % (95 % CI 64–72), ranging from 28 % (19–37) in western, southern, and northern Europe to 70 % (57–83) in the Middle East, and is linked to historical and genetic-cultural coevolution (Storhaug et al., 2017). The global prevalence estimated using genotyping data was 74% (69–80), while the lactose tolerance test indicated a prevalence of 55% (46–65), and the hydrogen breath test corresponded to 57% (46–67) (Storhaug et al., 2017). Considering only the infant population, the prevalence of lactose malabsorption is of 0-19% (Harvey et al., 2018), although the data are scarce and limited in the majority to self-reported and clinical symptoms not proved by biochemical or molecular tests (Catanzaro et al., 2021; Misselwitz et al., 2019).

The severity of lactose intolerance symptoms is influenced by factors including intestinal lactase concentration, lactose intake, gastrointestinal motility, and the complex interplay within the gut-brain axis (Misselwitz et al., 2019). It is a condition in which the intake of cow's milk and fresh dairy products causes a non-immune-mediated reaction characterized by gastrointestinal (mainly diarrhea, abdominal pain, bloating, acid regurgitation, retrosternal heartburn, nausea and dyspepsia) and, to a lesser extent, extraintestinal symptoms (especially fatigue, skin disorders and headache) (Catanrazo et al., 2021; Matthews et al., 2005). Growing evidence emphasizes the influence of dietary habits on mental health (Merlo et al., 2024), with the gut microbiota emerging as a key mediator (Agus et al., 2021; Naufel et al., 2023). The gut microbiota not only plays a vital role in nutrient digestion and absorption but also in neurotransmitter production and immune regulation, thereby influencing emotional and behavioral aspects (Huang and Wu, 2021). Its development begins in utero but significantly progresses postnatally, influencing the establishment of gut microbial composition (Mesa et al., 2020).

So, taking into account the lack of studies in the literature exploring the relationship between self-reported milk intolerance and emotional/ behavioral problems in children, this population-based cross-sectional study nested in a cohort of pregnant women carried out in southern Brazil, aims to fill this critical gap. By investigating these associations in school-aged children, we will be able to firstly, show the prevalence of self-reported symptoms in an underestimated population, and secondly, address the possible relation of this clinical condition with internalizing, externalizing and total problems during childhood. The findings aim to provide valuable insights to inform the development of preventive strategies and improve clinical outcomes related to these issues.

2. Methods

2.1 Participants and procedure

This study has a cross-sectional design, and is nested to a population-based cohort of pregnant women residing in the city of Pelotas, southern Brazil. For sample identification of the original pregnant cohort population, detailed information can be consulted in previous published works (Pinheiro et al., 2021; 2022). This cross-sectional study involved evaluations of the dyads at the 3-6 year-old stage of the children from pregnant women who took part in the original study. The current analysis focuses exclusively on the data gathered at the seventh

evaluation of the longitudinal study, being conducted with 586 preschool children and 578 mothers.

Measures and instruments

Demographic and clinical variables

A self-report questionnaire included variables such as age (in complete years), Skin color (white, black, brown, indigenous, and yellow), education. We evaluated the socioeconomic status (SES) of the participants using the classification proposed by the Brazilian Association of Research Companies (2015). Subjects were categorized into three levels, where "A+B" refers to the highest SES, "C" to the middle one, and "D+E" to the lowest one. The maternal diagnosis for Generalized Anxiety Disorder (GAD) and Major Depressive Disorder (MDD) were performed through the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. PLUS + Brazilian Version 5.0.0) according the criteria of the Diagnostic Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) and the International Classification of Diseases (ICD 10) and the "plus" version of the instrument allows for the clinical judgment of the inter- viewer.

The Child Behavior Checklist (CBCL) instrument, designed to assess maladaptive behaviors in children between 1.5 and 5 years, is a well-established questionnaire answered by the caregiver that identifies emotional, behavioral, and social problems in children and adolescents (Achenbach and Ruffle, 2000). The instrument comprises 100 items: 99 closed items and one open-ended item, which requests the respondent to add any additional problems not previously listed. The caregiver is requested to rate each item, based on the preceding two months, on a three-point Likert scale (0 = Not True, 1 = Somewhat or Sometimes True, 2 = Very True or Often True). Raw scores for each syndrome scale are converted to norm-referenced T scores (M = 50, SD = 10). Domain T scores above 63 are considered clinically significant, and T scores 60-63 fall in the borderline clinical range. The CBCL provides scores for three composite scales (Internalizing, Externalizing, and Total Problems), and these scales are DSM-oriented (DSM-IV). The Internalizing domain is composed of three syndrome scales: anxious/depressed, somatic complaints, and withdrawn. The externalizing domain measures include rule-breaking behavior and aggressive Behavior syndrome scales. Already, the total problems domain is the sum of the scores of all problem items. Internalizing and externalizing problem scales, and the total problem scores can be interpreted as normal, borderline, or clinical behavior. To increase statistical power here, and better assess children, we classified the children as normal behavior plus borderline behavior *vs* clinical behavior (Achenbach and Ruffle, 2000).

To assess milk intolerance symptoms, a structured questionnaire was administered to caregivers. It then explored the occurrence and characteristics of symptoms experienced after dairy consumption, including the onset and duration of symptoms such as nausea, abdominal pain, diarrhea, gas, bloating, headaches, constipation, physical discomfort, irritability and behavioral changes. Response options ranged from yes/no capture frequency. Finally, the questionnaire collected information of any associated treatment or dietary modifications recommended by a healthcare professional. The occurrence of at least one clinical event was used to identify the presence of the milk intolerance symptom.

Statistical analysis

The questionnaires were typed and coded into the EpiInfo6 program and statistical analysis was performed using the statistical package SPSS 22.0 and STATA for Windows. The statistical analyses were performed by simple and relative frequencies, mean and standard deviation, chi-squared ($\chi 2$) test and Student's t test. Logistic regression was used to estimate the effect size, adjusting for covariates with a p-value ≤ 0.20 in association with the outcome. For internalizing behavior, in addition to the outcome (self-reported milk intolerance symptoms), the analysis was adjusted for children's skin color, as well as maternal depression, anxiety and education. For externalizing behavior, children sex and age were included with the above cited variables. When the outcome was total problems, the model included children's self-reported milk intolerance symptoms, sex, skin color, and maternal factors such as depression, anxiety, education, and age. Data are presented as an odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Values of $p \leq 0.05$ were considered statistically significant. Graphical analyses were performed using GraphPad Prism.

Ethical aspects

The study received approval from the Research Ethics Committee of the Catholic University of Pelotas (protocol no. 5.771.136). All participants provided verbal consent, authorizing their participation.

3. Results

A total of 586 children and 578 mothers (dyads) were evaluated, and all sociodemographic, clinical, and biological characteristics are compiled in Table 1. Among the children, 50.1 % were female, the mean age was 5.29 ± 0.53 years, regarding skin color, 73.9 % were white. Our sample showed a prevalence of 25.1 % of internalizing behavioral problems, 11.8% of externalizing behavioral problems, and 19.6 % presenting any type of behavioral problem, while 8 % of children reported milk intolerance. Regarding mothers, the mean age was 33.67 ± 5.91 years old, with a mean of 12.04 ± 4.09 years of schooling. The white skin color has the most predominant prevalence, reaching 72.9 % of mothers, and 60.9 % were from middle socioeconomic class. Self-reported milk intolerance symptoms were observed in 17.9 % of mothers, while 9.4 % reported depressive symptoms and 15.6 % anxiety symptoms.

The prevalence of specific symptoms related to milk consumption in our child sample, are demonstrated in Figure 1. Of children evaluated 8% presented milk intolerance symptoms. The most prevalent symptom was abdominal pain (6.7 %), followed by diarrhea (5.2 %), gas (5.0 %) and abdominal bloating (5.0 %). All symptoms evaluated in the sample are listed in the figure.

Table 2 presents an association analysis between socioeconomic data and symptoms of milk intolerance according to behavioral/emotional problems in children. Externalizing problems were more prevalent in boys ($p = 0.004$). Internalizing problems were significantly associated with lower maternal education ($p = 0.003$). Total behavioral problems were more frequent in non-white children ($p = 0.034$). Additionally, all types of behavioral problems — externalizing, internalizing, and total — were significantly associated with maternal anxiety ($p < 0.01$) and depression ($p < 0.01$). Moreover, self-reported milk intolerance symptoms were associated with internalizing problems ($p = 0.034$), and total problems ($p = 0.014$). There was no significant association between self-reported milk intolerance symptoms and externalizing problems ($p = 0.667$). Socioeconomic data were not associated with milk intolerance symptoms (data not shown).

Adjusted logistic regression analyses were used to investigate the relationship between behavioral problems (internalizing, externalizing, and total) and self-reported milk intolerance symptoms (Table 3). Symptoms of milk intolerance showed an increased adjusted odds ratio (AOR) for internalizing problems (OR = 2.19; $p = 0.024$) and total problems (OR = 2.51; $p = 0.010$), with no impact for externalizing problems. Maternal anxiety was also significantly associated with internalizing problems (OR = 3.15; $p < 0.001$) and total problems (OR = 2.17; $p = 0.009$). Other variables, such as maternal depression, skin color, and sex, did not show a significant association with behavioral problems after adjustment for other variables.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the relationship between neurobehavioral problems (internalizing, externalizing, and total) and self-reported milk intolerance symptoms among school-aged children. Our findings indicate a risk association between self-reported milk intolerance symptoms and both internalizing and total problems, suggesting that dietary concerns, such as lactose intolerance, could contribute to emotional challenges in children. Additionally, our study brings to light the prevalence of childhood symptomatology after milk consumption, data underestimated for samples from southern Brazil.

While milk intolerance is the primary focus of our study, it is important to acknowledge that maternal psychological distress may also influence children's behavior and emotional well-being. Interestingly, beyond milk intolerance symptoms, maternal mental health influences all behavioral domains assessed, corroborating previous data that indicate maternal depression and anxiety negatively impact offspring development (Gupta et al., 2023; Goodman et al., 2005; Hentges et al., 2020; Ivanova, 2022; Rogers et al., 2020; Song et al., 2022). This underscores the necessity for prevention and early intervention strategies to enhance the health and well-being of mother-child dyads.

Regarding lactose intolerance, its high prevalence represents a widespread issue observed across various ethnic populations, although the rates can vary significantly (Storhaug et al., 2017). Recent data from Brazil, shows high lactose intolerance prevalence (>63 %), probably due to genetic programming inherited from different populations worldwide (Queiroz et al., 2019). Noteworthy, data on infant prevalence is limited in the literature, with reported prevalence rates of up to 19% (Harvey et al., 2018). It is important to emphasize that children with symptoms suggestive of lactose intolerance can be assessed clinically through dietary lactose elimination, while noninvasive tests such as the hydrogen breath test or glucose curve test are less commonly utilized in clinical practice.

The inability to digest lactose, the sugar found in milk and dairy products, is attributed to reduced or absent activity of the enzyme lactase, or to decreased or absent production of this enzyme (Misselwitz et al., 2019). In full-term human infants, lactase activity peaks at birth and remains high throughout infancy. As milk intake decreases, lactase levels decline and problems of malabsorption and/or lactose intolerance arise if consumption is maintained (Anguita-Ruiz

et al., 2020; Misselwitz et al., 2019). In this way, lactose malabsorption can result in gastrointestinal symptoms—caused by increased osmotic load and bacterial fermentation of undigested lactose in the small intestine (resulting in increased production of short-chain fatty acids and gas) (Tan et al., 2014). These symptoms can severely impact a child's quality of life (Leszkowicz et al., 2022), and may extend to emotional and behavioral domains through mechanisms related to the gut-brain axis .

The gut-brain axis, a bidirectional communication network connecting the central and enteric nervous systems, offers a crucial framework for understanding how lactose intolerance can influence emotional and behavioral health (Yang et al., 2016; Leung and Weiss, 2023). In cases of lactose malabsorption, fermentation by colonic bacteria alters the gut microbiota composition, potentially leading to dysbiosis. This disruption is associated with impaired neurotransmitter production (e.g., serotonin and gamma-aminobutyric acid), immune activation, and increased intestinal permeability, all of which are implicated in neuroinflammation and mood regulation disturbances (Carabotti et al., 2015). These physiological changes provide a plausible mechanism linking dietary factors to mental health outcomes, as dietary-induced gut microbiota dysbiosis has been linked to anxiety and depression (Bibbó et al., 2022; Liu et al., 2023; Leung and Weiss, 2023). This underscores the importance of dietary and microbiome-focused interventions as potential strategies to mitigate the behavioral impact of lactose intolerance (Osadchiy et al., 2019; Xiong et al., 2023; Kumar et al., 2023).

While previous research has not extensively examined the specific association between lactose intolerance and childhood behavioral problems, related studies (in adults and adolescents) support our findings. For example, Ledochowski et al. (1998) reported higher scores on the Beck's Depression Inventory among lactose-intolerant individuals, linking lactose malabsorption to mood disturbances. Similarly, Tomba et al. (2012) observed a significant association between lactose intolerance symptoms and increased somatization scores, reflecting heightened psychological distress. Further research has documented comorbidities such as osteoporosis and depression in lactose-intolerant individuals (Schiffner et al., 2016). Moreover, Varea and collaborators (2005) showed that adolescent patients with depressive symptoms, have higher prevalence of carbohydrate malabsorption (mainly lactose) than expected for the general population (71.42% versus 15%), and a higher prevalence of depressive disorders in the lactose/fructose intolerant group than in the general population. Our results are in line with these findings, showing that self-reported milk intolerance is associated with internalizing and total

behavior problems. Gender and ethnic variations also influence the psychosocial impact of lactose intolerance, with women and certain ethnic groups reporting greater stress related to this condition, although our results do not corroborate these findings (Isoa and Sarkar, 2022).

Recently, a sum of new studies have explored the relationship between gut microbiota alterations and various psychiatric illnesses like depression, anxiety, schizophrenia, autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Ahmed et al., 2024). Data has suggested that the gut microbiome composition may play a key role in depression symptomatology and severity (Radjabzadeh et al., 2023; Hu et al., 2023), as well as plays a role in anxiety conditions, stress response and social development (Butler et al., 2023; Kim et al., 2023). In the context of neurobehavioral disorders, gut microbiota has deciphering autism severity and symptoms and ADHD (Marangelo et al., 2024; Boonchooduang et al., 2020). Indeed, accumulated evidence has shown a link between alterations in the composition of gut microbiota and both neurobehavioural and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder (Darwesh et al., 2024; Andreo-Martinez et al., 2020; Ahmed et al., 2020). Moreover, the overall composition of the gut microbiota was associated with internalizing behaviors in preschool-aged children (3-5 years) (van de Wouw, 2022). Considering the gut-brain axis network, some research suggests that neurobehavioral changes may arise from manipulating gut microbiota through the vagal and spinal afferent nerve pathways, which convey hormonal, chemical, and mechanical stimuli from the intestines to the brain. These afferent neurons have been shown to respond to microbial signals, cytokines, and gut hormones, indicating that alterations in gut microbiota can influence neurobehavioral outcomes (Faraj et al., 2021).

Recent advances in the field suggest that microbial activity may not only influence neurodegenerative processes but also neurogenesis. New insights into the critical role of microbiome dysbiosis in neurodevelopmental disorders have been documented in the literature (Damiani et al., 2023; Borrego-Ruiz et al., 2024; Laue et al., 2022; Dash et al., 2022; Tzitiridou-Chatzopoulou et al., 2024). So, understanding the impact of the gastrointestinal dysbiosis and its metabolites on early neurodevelopment is a burgeoning area of research. Harnessing the potent gut-brain axis during this critical developmental period elucidates significant research on the microbe-human connection and its impact on the developing brain, providing opportunities to better understand neurobehavioral outcomes, including internalizing and externalizing problems.

Noteworthy, no previous study has explored the self-reported milk intolerance symptoms and child neurobehavioral outcomes. We reiterate that our findings are pioneering in this field, highlighting the importance of future studies in children, especially those with clinical symptoms of the condition. One of the study's strengths is the comprehensive cohort and the detailed data collection process, which enhances the reliability of our findings. However, as a primary and important limitation is the reliance on mother's self-reported data for child milk symptoms intolerance, which may introduce bias, and the absence of a validated instrument for clinical evaluation. Further studies should consider incorporating clinical screening and assessments using noninvasive tests such as the hydrogen breath test, glucose curve test, and genetic analyses to enhance data accuracy. Last but not least, we should also mention that the CBCL scale for emotional and behavioral measurement is also answered according to the mother's report, which can also generate some information bias.

5. Conclusion

Our study provides novel insights into the complex relationship between self-reported milk intolerance symptoms and neurobehavioral outcomes in children, specifically internalizing and total problems. This also emphasizes the importance of enhancing knowledge in this area, given the higher prevalence of lactose intolerance and its associated symptomatology. A framework in which early dietary intervention can improve mental wellness in affected individuals is essential. This topic calls for further research to advance our understanding of the mechanisms governing the gut-brain axis, which may lead to novel approaches for studying the pathophysiology and treatment of developmental neuropsychiatric disorders.

Legends

Figure 1. Prevalence chart of self-reported signs and symptoms following the consumption of milk and dairy products in school-aged children.

References

Achenbach, T. M., & Edelbrock, C. S. (1969). The Child Behavior Profile: II. Boys aged 12–16 and girls aged 6–11 and 12–16. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *47*(2), 223–233. https://doi.org/10.1037//0022-006x.47.2.223

Achenbach, T. M., & Ruffle, T. M. (2000). The child behavior checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatrics in Review*, *21*(8), 265–271. https://doi.org/10.1542/pir.21-8-265

Agus, A., Clément, K., & Sokol, H. (2021). Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, *70*(6), 1174–1182. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071

Ahmed, G. K., Ramadan, H. K. A., Elbeh, K., & Haridy, N. A. (2024). Bridging the gap: Associations between gut microbiota and psychiatric disorders. *Middle East Current Psychiatry*, *31*(1), Article 2. https://doi.org/10.1186/s43045-024-00395-9

Andreo-Martínez, P., García-Martínez, N., Sánchez-Samper, E. P., & Martínez-González, A. E. (2020). An approach to gut microbiota profile in children with autism spectrum disorder. *Environmental Microbiology Reports*, *12*(2), 115–135. https://doi.org/10.1111/1758-2229.12810

Anguita-Ruiz, A., Aguilera, C. M., & Gil, Á. (2020). Genetics of lactose intolerance: An updated review and online interactive world maps of phenotype and genotype frequencies. *Nutrients*, *12*(9), Article 2689. https://doi.org/10.3390/NU12092689

Ayonrinde, O. T., Ayonrinde, O. A., Adams, L. A., Sanfilippo, F. M., O' Sullivan, T. A., Robinson, M., Oddy, W. H., & Olynyk, J. K. (2020). The relationship between abdominal pain and emotional wellbeing in children and adolescents in the Raine Study. *Scientific Reports*, *10*(1), Article 1646. https://doi.org/10.1038/s41598-020-58543-0

Bibbò, S., Fusco, S., Ianiro, G., Settanni, C. R., Ferrarese, D., Grassi, C., Cammarota, G., & Gasbarrini, A. (2022). Gut microbiota in anxiety and depression: Pathogenesis and therapeutics. *Frontiers in Gastroenterology*, *1*, Article 1019578. https://doi.org/10.3389/fgstr.2022.1019578

Boonchooduang, N., Louthrenoo, O., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2020). Possible links between gut-microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *European Journal of Nutrition*, *59*(8), 3391–3403. https://doi.org/10.1007/s00394-020-02383-1

Borrego-Ruiz, A., & Borrego, J. J. (2024). Neurodevelopmental Disorders Associated with Gut Microbiome Dysbiosis in Children. *Children*, *11*(7), Article 796. https://doi.org/10.3390/children11070796

Butler, M. I., Bastiaanssen, T. F. S., Long-Smith, C., Morkl, S., Berding, K., Ritz, N. L., Strain, C., Patangia, D., Patel, S., Stanton, C., O'Mahony, S. M., Cryan, J. F., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2023). The gut microbiome in social anxiety disorder: Evidence of altered composition and function. *Translational Psychiatry*, *13*(1), Article 95. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02325-5

Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, *28*(2), 203–209. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/

Catanzaro, R., Sciuto, M., & Marotta, F. (2021). Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutrition Research*, *89*, 23–34. https://doi.org/10.1016/J.NUTRES.2021.02.003

Critério Brasil, C. D. C. (2015, January 1). *Critério de classificação econômica*. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). https://abep.org/wp-content/uploads/2024/02/01_cceb_2015.pdf

Damiani, F., Cornuti, S., & Tognini, P. (2023). The gut-brain connection: Exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*, *231*, Article 109491. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109491

Darwesh, M. K., Bakr, W., Omar, T. E. I., El-Kholy, M. A., & Azzam, N. F. (2024). Unraveling the relative abundance of psychobiotic bacteria in children with Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports*, *14*(1), Article 24321. https://doi.org/10.1038/s41598-024-72962-3

Dash, S., Syed, Y. A., & Khan, M. R. (2022). Understanding the Role of the Gut Microbiome in Brain Development and Its Association With Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *10*, Article 880544. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.880544

Faraj, J., Takanti, V., & Tavakoli, H. R. (2021). The Gut-Brain Axis: Literature Overview and Psychiatric Applications. *Federal Practitioner*, *38*(8), 356–362. https://doi.org/10.12788/fp.0159

Göbel, A., Henning, A., Möller, C., & Aschersleben, G. (2016). The relationship between emotion comprehension and internalizing and externalizing behavior in 7- to 10-year-old children. *Frontiers in Psychology*, *7*, Article 1917. https://doi.org/10.3389/FPSYG.2016.01917

Goodman, S. H., Rouse, M. H., Connell, A. M., Broth, M. R., Hall, C. M., & Heyward, D. (2011). Maternal depression and child psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Child and Family Psychology Review*, *14*(1), 1–27. https://doi.org/10.1007/s10567-010-

Gupta, J., Bajaj, M. K., & Arun, P. (2023). Parenting style of mothers with generalized anxiety disorder and behavioral problems in their children. *International Journal of Science and Research Archive*, *8*(1), 754–760. https://doi.org/10.30574/ijsra.2023.8.1.0140

Gremse, D. A., Greer, A. S., Vacik, J., & DiPalma, J. A. (2003). Abdominal pain associated with lactose ingestion in children with lactose intolerance. *Clinical Pediatrics*, *42*(4), 341–345. https://doi.org/10.1177/000992280304200406

Harvey, L., Ludwig, T., Hou, A. Q., Hock, Q. S., Tan, M. L., Osatakul, S., Bindels, J., & Muhardi, L. (2018). Prevalence, cause and diagnosis of lactose intolerance in children aged 1-5 years: A systematic review of 1995-2015 literature. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, *27*(1), 29–46. https://doi.org/10.6133/apjcn.022017.05

Hu, X., Li, Y., Wu, J., Zhang, H., Huang, Y., Tan, X., Wen, L., Zhou, X., Xie, P., Olasunkanmi, O. I., Zhou, J., Sun, Z., Liu, M., Zhang, G., Yang, J., Zheng, P., & Xie, P. (2023). Changes of gut microbiota reflect the severity of major depressive disorder: A cross sectional study. *Translational Psychiatry*, *13*(1), Article 137. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02436-z

Huang, F., & Wu, X. (2021). Brain neurotransmitter modulation by gut microbiota in anxiety and depression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9,* Article 649103. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649103

Ihle, W., & Esser, G. (2006). Epidemiologie psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter. *Psychologische Rundschau, 53*(4), 159–169. https://doi.org/10.1026//0033-3042.53.4.159

Ivanova, M. Y., Achenbach, T. M., & Turner, L. V. (2022). Associations of parental depression with children's internalizing and externalizing problems: Meta-analyses of cross-sectional and longitudinal effects. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *51*(6), 827–849. https://doi.org/10.1080/15374416.2022.2127104

Isoa, E., & Sarkar, S. (2022). Cognitive and physical perceived stress traits associated with lactose intolerance displayed within the Black, Asian, and minority ethnic UK population. *Proceedings of the Nutrition Society*, *81*(OCE1), E14. https://doi.org/10.1017/S0029665122000143

Kretschmer, T., Vrijen, C., Nolte, I. M., Wertz, J., & Hartman, C. A. (2022). Gene–environment interplay in externalizing behavior from childhood through adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *63*(10), 1206–1213. https://doi.org/10.1111/JCPP.13652

Kumar, A., Pramanik, J., Goyal, N., Chauhan, D., Sivamaruthi, B. S., Prajapati, B. G., & Chaiyasut, C. (2023). Gut Microbiota in Anxiety and Depression: Unveiling the Relationships and Management Options. *Pharmaceuticals*, *16*(4), Article 565. https://doi.org/10.3390/ph16040565

Laue, H. E., Coker, M. O., & Madan, J. C. (2022). The Developing Microbiome From Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. *Frontiers in Pediatrics*, *10*, Article 815885. https://doi.org/10.3389/fped.2022.815885

Ledochowski, M., Sperner-Unterweger, B., & Fuchs, D. (1998). Lactose malabsorption is associated with early signs of mental depression in females (a preliminary report). *Digestive Diseases and Sciences*, *43*(11), 2513–2517. https://doi.org/10.1023/A:1026654820461

Leszkowicz, J., Plata-Nazar, K., & Szlagatys-Sidorkiewicz, A. (2022). Can Lactose Intolerance Be a Cause of Constipation? A Narrative Review. *Nutrients*, *14*(9), Article 1785. https://doi.org/10.3390/nu14091785

Leung, C. Y., & Weiss, S. J. (2023). The gut microbiome of youth who have behavioral and mental health problems: A scoping review. *Mental Health Prevention*, *31*, 1–18. https://doi.org/10.1016/j.mhp.2023.200288

Marangelo, C., Vernocchi, P., Del Chierico, F., Scanu, M., Marsiglia, R., Petrolo, E., Fucà, E., Guerrera, S., Valeri, G., Vicari, S., & Putignani, L. (2024). Stratification of Gut Microbiota Profiling Based on Autism Neuropsychological Assessments. *Microorganisms*, *12*(10), Article 2041. https://doi.org/10.3390/microorganisms12102041

Matthews, S. B., Waud, J. P., Roberts, A. G., & Campbell, A. K. (2005). Systemic lactose intolerance: A new perspective on an old problem. *Postgraduate Medical Journal*, *81*(953), 167–173. https://doi.org/10.1136/PGMJ.2004.025551

Merlo, G., Bachtel, G., & Sugden, S. G. (2024). Gut microbiota, nutrition, and mental health. *Frontiers in Nutrition*, *11*, Article 1337889. https://doi.org/10.3389/FNUT.2024.1337889

Mesa, M. D., Loureiro, B., Iglesia, I., Gonzalez, S. F., Olivé, E. L., Algar, O. G., Cabañas, F. (2020). The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: A comprehensive review. *Nutrients*, *12*(1), Article 133. https://doi.org/10.3390/NU12010133

Misselwitz, B., Butter, M., Verbeke, K., & Fox, M. R. (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*, *68*(12), 2080–2091. https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2019-318404

Naufel, M. F., de Martin Truzzi, G., Ferreira, C. M., & Coelho, F. M. S. (2023). The brain-gut-microbiota axis in the treatment of neurologic and psychiatric disorders. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *81*(7), 670–684. https://doi.org/10.1055/s-0043-1767818

Osadchiy, V., Martin, C. R., & Mayer, E. (2019). The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *17*(3), 322–332. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002

Pinheiro, R. T., Souza, L. D. de M., Trettim, J. P., de Matos, M. B., Pinheiro, K. A. T., da Cunha, G. K., Rubin, B. B., Scholl, C. C., Stigger, R. S., Motta, J. V. dos S., de Oliveira, S. S., Ghisleni, G., Nedel, F., & Quevedo, L. de A. (2022). Antenatal depression: Efficacy of a pre-post therapy study and repercussions in motor development of children during the first 18 months postpartum. Study: "Pregnancy care, healthy baby." *Journal of Psychiatric Research*, *148*, 63–72. https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2022.01.061

Pinheiro, R. T., Trettim, J. P., de Matos, M. B., Pinheiro, K. A. T., da Silva, R. A., Martins, C. R., da Cunha, G. K., Coelho, F. T., Motta, J. V. D. S., Coelho, F. M. D. C., Ghisleni, G., Nedel, F., Ardais, A. P., Stigger, R. S., Quevedo, L. A., & Souza, L. D. M. (2021). Brief cognitive behavioral therapy in pregnant women at risk of postpartum depression: Pre-post therapy study in a city in southern Brazil. *Journal of Affective Disorders*, *290*, 15–22. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.031

Radjabzadeh, D., Bosch, J. A., Uitterlinden, A. G., Zwinderman, A. H., Ikram, M. A., van Meurs, J. B. J., Luik, A. I., Nieuwdorp, M., Lok, A., van Duijn, C. M., Kraaij, R., & Amin, N. (2022). Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nature Communications*, *13*(1), Article 7128. https://doi.org/10.1038/s41467-022-34502-3

Ribichini, E., Scalese, G., Mocci, C., & Severi, C. (2024). Gut–brain axis and psychopathology: Exploring the impact of diet with a focus on the low-FODMAP approach. *Nutrients*, *16*(20), Article 3515. https://doi.org/10.3390/NU16203515

Rogers, A., Obst, S., Teague, S. J., Rossen, L., Spry, E. A., Macdonald, J. A., Sunderland, M., Olsson, C. A., Youssef, G., & Hutchinson, D. (2020). Association Between Maternal Perinatal Depression and Anxiety and Child and Adolescent Development: A Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, *174*(11), 1082–1092. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2910

Schiffner, R., Kostev, K., & Gothe, H. (2016). Do patients with lactose intolerance exhibit more frequent comorbidities than patients without lactose intolerance? An analysis of routine data from German medical practices. *Annals of Gastroenterology*, *29*(2), 174–179. https://doi.org/10.20524/aog.2016.0009

Song, Z., Huang, J., Qiao, T., Yan, J., Zhang, X., & Lu, D. (2022). Association between Maternal Anxiety and Children's Problem Behaviors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(17), Article 11106. https://doi.org/10.3390/ijerph191711106

Storhaug, C. L., Fosse, S. K., & Fadnes, L. T. (2017). Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(10), 738–746. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30154-1

Tan, J., McKenzie, C., Potamitis, M., Thorburn, A. N., Mackay, C. R., & Macia, L. (2014). The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology*, *121*, 91–119. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9

Tomba, C., Baldassarri, A., Coletta, M., Cesana, B. M., & Basilisco, G. (2012). Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile? *Neurogastroenterology & Motility*, *24*(7), 612–618. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01902.x

Tzitiridou-Chatzopoulou, M., Kountouras, J., & Zournatzidou, G. (2024). The Potential Impact of the Gut Microbiota on Neonatal Brain Development and Adverse Health Outcomes. *Children*, *11*(5), Article 552. https://doi.org/10.3390/children11050552

Vergunst, F., Commisso, M., Geoffroy, M. C., Temcheff, C., Poirier, M., Park, J., & Orri, M. (2023). Association of childhood externalizing, internalizing, and comorbid symptoms with long-term economic and social outcomes. *JAMA Network Open*, *6*(1), Article e2249568. https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.49568

Xiong, R. G., Li, J., Cheng, J., Zhou, D. D., Wu, S. X., Huang, S. Y., Saimaiti, A., Yang, Z. J., Gan, R. Y., & Li, H. B. (2023). The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients*, *15*(14), Article 3258. https://doi.org/10.3390/nu15143258

Yang, I., Corwin, E. J., Brennan, P. A., Jordan, S., Murphy, J. R., & Dunlop, A. (2016). The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nursing Research*, *65*(1), 76–88. https://doi.org/10.1097/nnr.0000000000000133

Table 1. Sociodemographic, psychological, and biological characteristics of dyads.

Variables	**n (%) or mean ± SD**
Children	
Sex (% Female)	298 (50.1%)
Skin color (% White)	433 (73.9%)
Age (months)	5.29 ± 0.53
Internalizing behavior problems	147 (25.1%)
Externalizing behavior problems	69 (11.8%)
Total problems	115 (19.6%)
Reported milk intolerance*	43 (8.0%)
Total	586
Mothers	
Skin color	425 (72.9%)
Age	33.67±5.91
Education (years)	12.04±4.09
ABEP-C	217 (60.6%)
Self-reported milk intolerance*	96 (17.9%)
Depression*	51 (9.4%)
Anxiety*	84 (15.6%)
Total	578

The values were represented in n (%) or mean (standard deviation). *Missing values.

Table 2. Association analysis between sociodemographic and clinical data and milk intolerance symptoms according to behavioral/emotional prohool-age children.

	Internalizing problems		**p-value**	**Externalizing problems**		**p-value**	**Total problems**		**p-value**
	No	Yes		No	Yes		No	Yes	
Children									
Sex			0.886			**0.004**			0.078
Female	224 (75.2)	74 (24.8)		274 (91.9)	24 (8.1)		248 (83.2)	50 (16.8)	
Male	215 (74.7)	73 (25.3)		243 (84.4)	45 (15.6)		223 (77.4)	65 (22.6)	
Skin color			0.061			0.081			**0.034**
White	333 (76.9)	100 (23.1)		388 (89.6)	45 (10.4)		357 (82.4)	76 (17.6)	
Non-white	106 (69.3)	47 (30.7)		129 (84.3)	24 (15.7)		114 (74.5)	39 (25.5)	
Age (months)	63.56±6.49	63.35±6.35	0.726	63.36±6.34	64.65±7.31	0.117	63.63±6.40	63.01±6.63	0.354
Self-reported milk intolerance symptoms*			**0.034**			0.667			**0.014**
No	374 (75.3)	123 (24.7)		440 (88.5)	57 (11.5)		402 (80.9)	95 (19.1)	
Yes	26 (60.5)	17 (39.5)		39 (90.7)	4 (9.3)		28 (65.1)	15 (34.9)	
Mothers									
Age (years)	33.82±5.80	33.21±6.23	0.284	33.78±5.89	32.83±6.02	0.209	33.85±5.80	32.9±6.31	0.128
Education (years)	12.33±4.05	11.16±4.07	**0.003**	12.14±4.04	11.33±4.35	0.125	12.19±4.10	11.44±4.00	0.081
Anxiety (MINI-PLUS)			**<0.001**			**0.005**			**<0.001**
No	359 (78.7)	97 (21.3)		412 (90.4)	44 (9.6)		337 (82.7)	79 (17.3)	
Yes	43 (51.2)	41 (48.8)		67 (79.8)	17 (20.2)		55 (65.5)	29 (34.5)	
Depression (MINI-PLUS)			**<0.001**			**0.001**			**0.004**
No	375 (76.7)	114 (23.3)		441 (90.2)	48 (9.8)		399 (81.6)	90 (18.4)	
Yes	27 (52.9)	24 (47.1)		38 (74.5)	13 (25.5)		33 (64.7)	18 (35.2)	

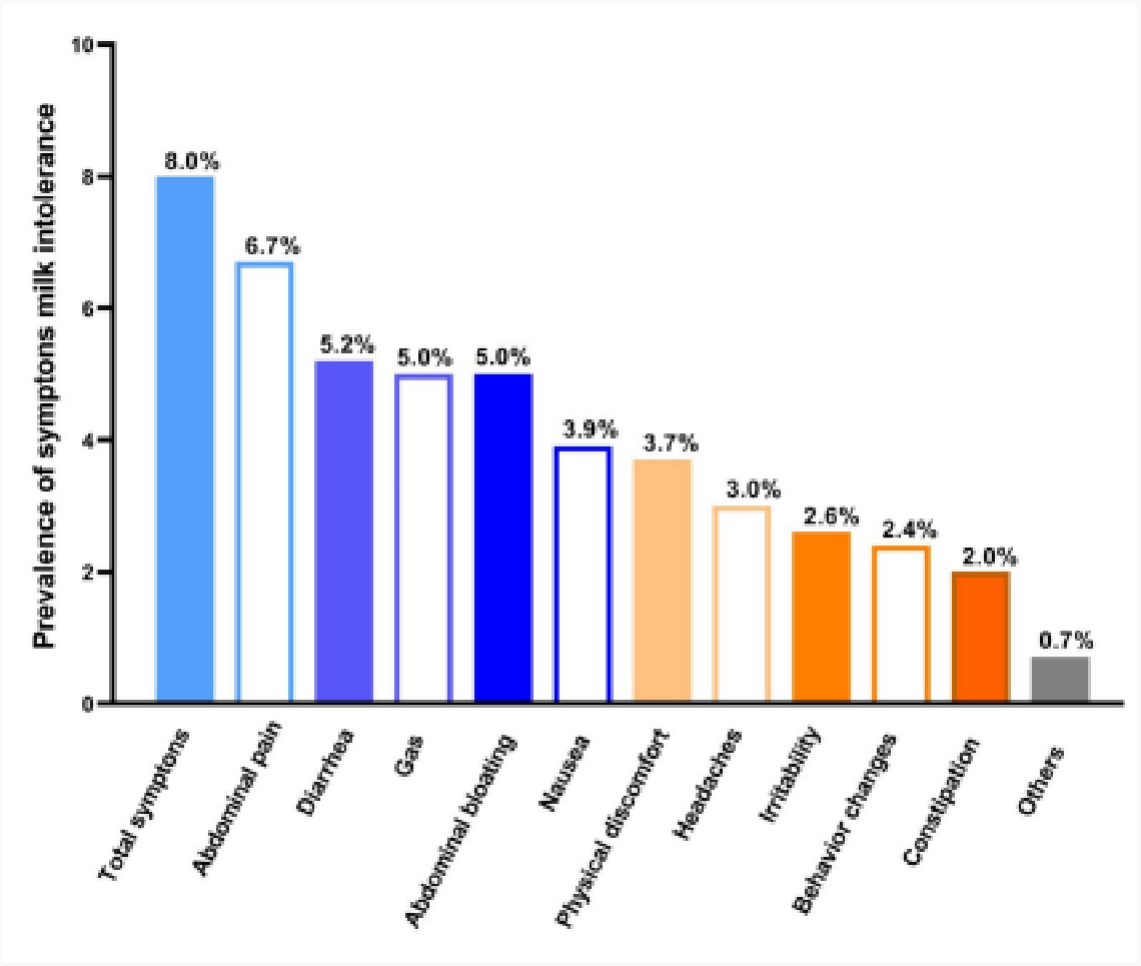
Data are presented as n (%) or mean ± standard deviation *p-values were calculated by $\chi 2$-tests to compare patients with and without behavior problems. Significant results are shown in bold. *Missing values

Table 3. Logistic regression analysis for the association of sociodemographic and clinical variables with neurobehavioral problems in school-age children.

Variables	OR	95% CI	*P*-value
Internalizing behavior problems			
Reported milk intolerance	2.19	1.11-4.32	**0.024**
Skin color	1.33	0.85-2.09	0.212
Maternal depression	1.67	0.85-3.26	0.133
Maternal anxiety	3.15	1.84-5.40	<**0.001**
Maternal education	0.92	0.88-0.97	**0.004**
Externalizing behavior problems			
Reported milk intolerance	0.71	0.23-2.16	0.541
Sex	2.48	1.39-4.44	**0.002**
Age	1.02	0.97-1.07	0.494
Skin color	1.55	0.86-2.79	0.148
Maternal depression	2.44	1.09-5.45	**0.030**
Maternal anxiety	1.73	0.85-3.52	0.134
Maternal education	0.94	0.88-1.02	0.124
Total Problems			
Reported milk intolerance	2.51	1.25-5.03	**0.010**
Sex	1.34	0.86-2.07	0.195
Skin color	1.39	0.86-2.24	0.182
Maternal depression	1.56	0.77-3.16	0.217
Maternal anxiety	2.17	1.22-3.86	**0.009**
Maternal education	0.96	0.91-1.02	0.154
Maternal age	0.98	0.94-1.01	0.202

Regression analysis adjusted for all variables with $p < 0.20$ in relation to the outcome were included in the regression models for adjustment. Separate models were constructed for internalizing problems, externalizing problems, and total problems, each with specific adjustment variables. Values of $p \leq 0.05$ were considered significant. - Odds ratio (OR). Confidence interval- CI. Bold denotes statistically significant results.

Figure 1 Association of the prevalence of symptoms related to milk intolerance.



PARTE III- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerações Finais

Este estudo apresentou dados relevantes que evidenciam a relação entre a intolerância ao leite autorrelatada e os problemas internalizantes e externalizantes em crianças em fase escolar. Foi possível observar que crianças que apresentam sintomas de intolerância ao leite autorrelatada, apresentam uma maior prevalência de problemas internalizantes e totais, corroborando, em parte, com a hipótese geral apresentada no estudo. No entanto, a associação entre intolerância ao leite autorrelatada e os problemas externalizantes não foi estatisticamente significativa.

Quanto aos objetivos específicos, os resultados encontrados demonstraram que a prevalência de sintomas relacionados ao consumo de produtos lácteos em crianças foi de 8%, um valor dentro da faixa estimada pela hipótese 1 (3%-17%). Quanto à hipótese 2, não foram encontradas associações entre fatores sociodemográficos e a presença de sintomas de intolerância ao leite autorrelatada estatisticamente significativas, sugerindo que estes sintomas podem ocorrer por influência de outras variáveis ainda não investigadas.

A análise dos fatores associados aos problemas comportamentais e a intolerância ao leite autorrelatada indicou que crianças com intolerância ao leite autorrelatada, apresentaram um risco significativamente maior para o desenvolvimento de problemas internalizantes e totais, mas não para problemas externalizantes. Esses achados reforçam parte da hipótese 3 e destacam a importância de considerar a saúde digestiva na investigação de transtornos emocionais na infância. Assim como, ficando evidenciado que fatores maternos, como ansiedade e menor escolaridade, apresentam um papel significativo no desenvolvimento de problemas comportamentais nas crianças, indicando a necessidade de estratégias preventivas e de intervenção voltadas não apenas para a criança, mas também para a saúde mental materna.

Deste modo, sob estes achados, este estudo contribui para a compreensão da interação entre sintomas de intolerância ao leite e problemas comportamentais infantis, sugerindo que crianças com queixas digestivas podem representar um grupo de risco para dificuldades emocionais. Contudo, algumas limitações devem ser consideradas, como a natureza transversal do estudo, que impede inferências causais, e a dependência de relatos autorreferidos para a identificação da intolerância ao leite, podendo haver viés de informação. Estudos futuros com delineamentos longitudinais e medidas objetivas de intolerância ao leite poderão ampliar a compreensão dessa associação.

Por fim, os achados desta pesquisa reforçam a necessidade de uma abordagem integrada na avaliação da saúde infantil, incluindo aspectos nutricionais, gastrointestinais e psicológicos.

Espera-se que esses resultados possam contribuir para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e intervenção mais eficazes na promoção da saúde mental e física das crianças.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO
Pesquisador Responsável: Ricardo Tavares Pinheiro
E-mail: gravidezcuidadabebesaudavel@gmail.com **Telefone:** (53) 2128-8246

Você está sendo convidada a participar como voluntária e autorizar a participação de seu(sua) filho(a), da pesquisa "Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar – 7ª Avaliação: Impacto da pandemia por Covid-19 na saúde mental infantil".

OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

O objetivo geral dessa pesquisa é avaliar o impacto da pandemia por Covid-19 no desenvolvimento infantil e nos problemas emocionais e comportamentais de crianças que estão em acompanhamento no nosso estudo.

PROCEDIMENTOS

Você e seu(sua) filho(a) serão avaliados por testes psicológicos e seu(sua) filho(a) também será avaliado(a) quanto ao seu desenvolvimento, através da observação do comportamento dele(a) diante de diversos estímulos feitos por um(a) avaliador(a) treinado(a), usando de brinquedos e outros objetos. Caso seja identificado que você apresenta depressão ou algum outro transtorno psicológico, lhe ofereceremos encaminhamento para atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no local de referência de sua residência. Além disso, será coletada uma pequena amostra de sangue da veia do seu braço e também será coletada uma pequena quantidade de saliva de seu(sua) filho(a).

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS

A coleta de sangue e saliva será realizada por equipe treinada, utilizando de materiais totalmente descartáveis para evitar riscos de contaminação. Em caso de vermelhidão ou desconforto local, você pode entrar em contato a qualquer momento com o pessoal de nossa equipe. Esses materiais ficarão armazenados em freezer para análises clínicas posteriores. A participação no estudo pode trazer riscos ao perceber que apresenta depressão ou algum outro transtorno psicológico. Com relação a isso, você poderá ter o benefício de ser identificada e encaminhada para atendimento.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SEGREDO

Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar e é livre para recusar sua participação ou de seu(sua) filho(a), assim como interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não lhe trará qualquer prejuízo. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade em segredo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada com o responsável pela pesquisa e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO E RESSARCIMENTO

A participação no estudo não lhe trará despesas, mas também não haverá nenhum tipo de pagamento.

Eu, _____, fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Declaro que concordo em participar deste estudo. Declaro também aceitar que meu/minha filho(a) _____ participe da avaliação.

Pelotas, ___ de _____de 202_.

_____ _____
Assinatura Entrevistador(a) Assinatura da Participante

ANEXO B – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS - UCPEL

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar

Pesquisador: RICARDO TAVARES PINHEIRO

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 6

CAAE: 47807915.4.0000.5339

Instituição Proponente: Universidade Católica de Pelotas - UCPel

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.562.635

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa: "Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar".

A presente proposta pretende dar continuidade a um estudo longitudinal de base populacional que acompanha mulheres e seus filhos desde a gestação na cidade de Pelotas/RS. Com o surgimento da pandemia por Covid-19, uma nova etapa do estudo deu início, com o objetivo de avaliar o impacto das mudanças de comportamento e isolamento social na saúde mental materna e no comportamento das crianças. A partir disso, o presente projeto tem a finalidade de realizar uma nova avaliação da saúde materno-infantil.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Avaliar o impacto da pandemia por Covid-19 no desenvolvimento infantil e nos problemas emocionais e comportamentais de crianças com 3 a 6 anos.

Objetivos específicos

-Descrever as taxas de prevalência e incidência cumulativa de problemas emocionais e comportamentais nas crianças, avaliados pelo Child Behavior Checklist (CBCL), 10 meses após a

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412
Bairro: Centro **CEP:** 96.010-000
UF: RS **Município:** PELOTAS
Telefone: (53)2128-8291 **Fax:** (53)2128-8298 **E-mail:** cep@ucpel.tche.br

realização da última avaliação;

-Analisar a trajetória de problemas emocionais e comportamentais,avaliados pelo CBCL, antes durante a pandemia por Covid-19;- Investigar fatores associados aos problemas emocionais e comportamentais em crianças, avaliados pelo CBCL, 10 meses após a realização da última avaliação;

-Descrever as taxas de prevalência de crianças com alerta de cuidado e com atraso no desenvolvimento infantil, avaliadas pelo Teste de Triagem do Desenvolvimento Denver II (Denver II);

-Comparar as médias de avaliação de desenvolvimento infantil da subescala Motora da Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley III) antes da pandemia com as subescalas motor-fino adaptativo e motor-grosso da Denver II durante a pandemia por Covid-19;

-Comparar as médias de avaliação do desenvolvimento infantil da subescala Linguagem da Bayley III antes da pandemia com a subescala Linguagem da Denver II durante a pandemia

por Covid-19;- Comparar as médias de avaliação de desenvolvimento infantil da subescala Socioemocional da Bayley III antes da pandemia com a subescala Pessoal-Social da Denver II durante a pandemia por Covid-19;

-Verificar o impacto do curso da depressão materna na gestação, 3 meses pós-parto, aos 18 meses pós-parto e durante a pandemia por Covid-19 no desenvolvimento infantil;- Avaliar o curso do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) materno na gestação, 3 meses pós-parto, aos 18 meses pós-parto e durante a pandemia por Covid-19 e seu impacto nos

problemas emocionais e comportamentais dos filhos, avaliados pelo Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ);

-Avaliar o curso do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) materno na gestação, 3 meses pós-parto, aos 18 meses pós-parto e durante a pandemia por Covid-19 nos problemas

emocionais e comportamentais dos filhos, avaliados pelo SDQ;

-Verificar a prevalência de problemas emocionais e comportamentais (sintomas emocionais, problemas de conduta, hiperatividade/déficit de atenção e problemas de relacionamento interpessoal) avaliados pelo SDQ durante a pandemia por Covid-19;

-Descrever as taxas de prevalência e incidência cumulativa de sintomas ansiosos e episódio depressivo maior atual em mães 10 meses após a realização da última avaliação;- Verificar a prevalência de episódio depressivo maior em mães que tiveram diagnóstico positivo para Covid-19;

- Verificar a prevalência de episódio depressivo maior em mães que perderam algum familiar pela

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS - UCPEL

Continuação do Parecer: 5.662.635

Covid-19;

-Avaliar a incidência de TAG e de TOC maternos durante a pandemia, considerando as taxas antes e durante a pandemia por Covid-19;

-Verificar a associação entre TAG e TOC maternos e ter tido diagnóstico positivo para Covid-19; - Verificar a associação entre TAG e TOC maternos e ter perdido algum familiar pela Covid-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estimados são mínimos e se referem a possíveis desconfortos emocionais e mobilização de sentimentos que as mulheres podem apresentar decorrentes da aplicação dos questionários Este estudo pode trazer benefícios individuais diretos às mulheres e às crianças no que diz respeito ao encaminhamento a um local de saúde quando identificados problemas de saúde mental maternos e atrasos no desenvolvimento infantil. Além disso, os dados coletados contribuirão para a ampliação do conhecimento sobre o tema, trazendo benefícios indiretos futuros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Com tema relevante e atual, a proposta visa ampliar em mais uma etapa de avaliação um estudo que iniciou em 2015.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão corretamente anexados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pela aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1656738_E5.pdf	15/07/2022 10:01:01		Aceito
Outros	instrumento.pdf	15/07/2022 09:57:19	RICARDO TAVARES PINHEIRO	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	15/07/2022 09:57:04	RICARDO TAVARES PINHEIRO	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE.pdf	15/07/2022	RICARDO TAVARES	Aceito

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS - UCPEL

Continuação do Parecer: 5.562.635

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09:49:38	PINHEIRO	Aceito
Outros	carta.pdf	15/07/2022 09:49:05	RICARDO TAVARES PINHEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	15/07/2022 09:48:23	RICARDO TAVARES PINHEIRO	Aceito
Outros	declar serv psiquiatria.pdf	30/07/2015 09:35:34		Aceito
Folha de Rosto	Comite_de_ética_Ricardo_Pinheiro (1).pdf	30/07/2015 09:31:04		Aceito
Outros	Professores e link do lattes.pdf	30/07/2015 09:30:08		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PELOTAS, 04 de Agosto de 2022

Assinado por:
Karen Jansen
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412
Bairro: Centro **CEP:** 96.010-000
UF: RS **Município:** PELOTAS
Telefone: (53)2128-8291 **Fax:** (53)2128-8298 **E-mail:** cep@ucpel.tche.br

ANEXO C- Questionário Criança

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO
7ª AVALIAÇÃO – QUESTIONÁRIO CRIANÇA

Nome completo do(a) entrevistador(a):

_____

Quest __ __ __ __

Nome completo da mãe:

_____

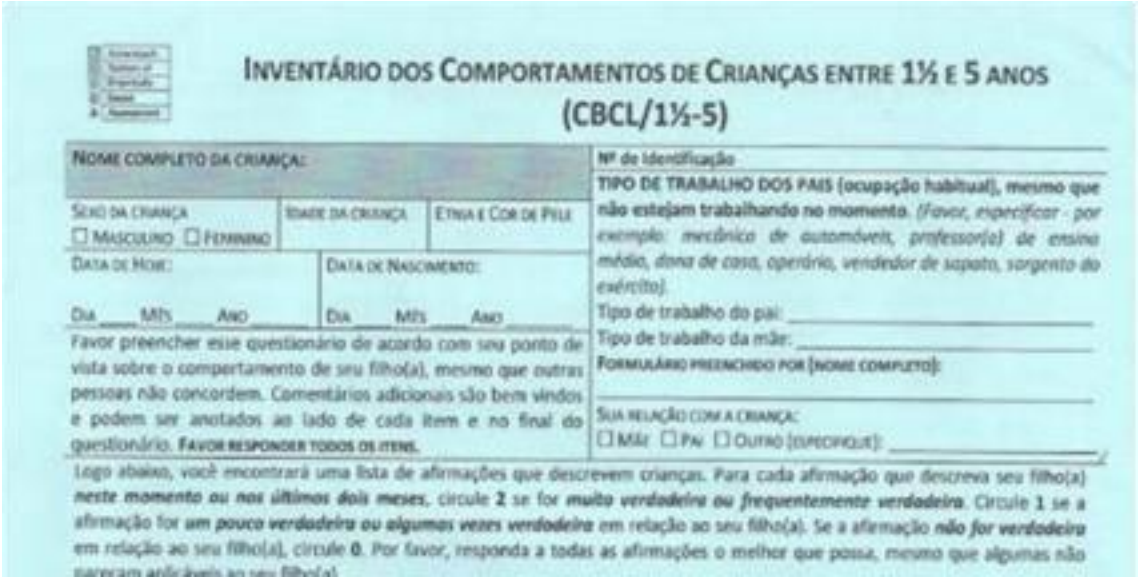
Nome completo da criança:

_____

Data de aplicação do questionário: ___/___/_____

ANEXO D - *Child Behavioral Checklist* (CBCL)

*Permitida a reprodução apenas do cabeçalho.



INVENTÁRIO DOS COMPORTAMENTOS DE CRIANÇAS ENTRE 1½ E 5 ANOS
(CBCL/1½-5)

NOME COMPLETO DA CRIANÇA:

Nº de Identificação

SEXO DA CRIANÇA
☐ MASCULINO ☐ FEMININO

IDADE DA CRIANÇA

ETNIA E COR DE PELE

DATA DE HOJE:
DIA ___ MÊS ___ ANO ___

DATA DE NASCIMENTO:
DIA ___ MÊS ___ ANO ___

TIPO DE TRABALHO DOS PAIS (ocupação habitual), mesmo que não estejam trabalhando no momento. *(Favor, especificar - por exemplo: mecânico de automóveis, professor(a) de ensino médio, dona de casa, operário, vendedor de sapato, sargento do exército).*

Tipo de trabalho do pai: _____

Tipo de trabalho da mãe: _____

FORMULÁRIO PREENCHIDO POR (NOME COMPLETO):

SUA RELAÇÃO COM A CRIANÇA:
☐ MÃE ☐ PAI ☐ OUTRO (ESPECIFIQUE): _____

Favor preencher esse questionário de acordo com seu ponto de vista sobre o comportamento de seu filho(a), mesmo que outras pessoas não concordem. Comentários adicionais são bem vindos e podem ser anotados ao lado de cada item e no final do questionário. FAVOR RESPONDER TODOS OS ITENS.

Logo abaixo, você encontrará uma lista de afirmações que descrevem crianças. Para cada afirmação que descreva seu filho(a) ***neste momento ou nos últimos dois meses***, circule **2** se for ***muito verdadeira ou frequentemente verdadeira***. Circule **1** se a afirmação for ***um pouco verdadeira ou algumas vezes verdadeira*** em relação ao seu filho(a). Se a afirmação ***não for verdadeira*** em relação ao seu filho(a), circule **0**. Por favor, responda a todas as afirmações o melhor que possa, mesmo que algumas não pareçam aplicáveis ao seu filho(a).

ANEXO E - Questionário de Intolerância à Lactose Autorrelatada

O(A) <criança participante da pesquisa> apresenta algum desconforto (como náusea, diarreia, dores de cabeça, etc.) ao consumir leite e seus derivados (como queijo, requeijão, manteiga, etc.)?

(0) Não (1) Sim

SE SIM, ele(a) apresenta quais desses sintomas? (PODE MARCAR MAIS DE UMA OPÇÃO)

(0) Náusea

(1) Dores abdominais

(2) Diarreia

(3) Gases

(4) Inchaço abdominal

(5) Dores de cabeça

(6) Constipação

(7) Indisposição física

(8) Irritabilidade

(9) Alteração comportamental

Há quanto tempo esses sintomas iniciaram?

__ __ anos __ __ meses e __ __ dias

O(A) <criança participante da pesquisa> já foi diagnosticado com intolerância à lactose?

(0) Não (1) Sim

ANEXO F- Associação Brasileira de Estatística e Geografia (ABEP)

ABEP
associação brasileira de empresas de pesquisa

Critério de Classificação Econômica Brasil

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de "classes sociais". A divisão de mercado definida abaixo é, exclusivamente de **classes econômicas.**

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginasial incompleto	1
Ginasial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	PONTOS	TOTAL BRASIL (%)
A1	30-34	1
A2	25-29	5
B1	21-24	9
B2	17-20	14
C	11-16	36
D	6-10	31
E	0-5	4

PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral devemos:

Considerar os seguintes casos

- Bem alugado em caráter permanente
- Bem emprestado de outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há menos de 6 meses

Não considerar os seguintes casos

- Bem emprestado para outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há mais de 6 meses
- Bem alugado em caráter eventual
- Bem de propriedade de empregados ou pensionistas

Televisores

Considerar apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

Rádio

Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo walkman, conjunto 3 em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

Banheiro

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suite(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Automóvel

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

Empregada doméstica

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.

Aspirador de Pó

Considerar mesmo que seja portátil e também máquina de limpar a vapor (Vaporetto).

Máquina de Lavar

Perguntar sobre máquina de lavar roupa, mas quando mencionado espontaneamente o tanquinho deve ser considerado.

Videocassete e/ou DVD

Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

Geladeira e Freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação entretanto, não é totalmente independente, pois uma geladeira duplex (de duas portas), vale tantos pontos quanto uma geladeira simples (uma porta) mais um freezer.

As possibilidades são:

Não possui geladeira nem freezer	0 pt
Possui geladeira simples (não duplex) e não possui freezer	2 pts
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	3 pts
Possui geladeira de duas portas e freezer	3 pts
Possui freezer mas não geladeira (caso raro mas aceitável)	1 pt

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa). O que esperamos é que os casos incorretamente classificados sejam pouco numerosos, de modo a não distorcer significativamente os resultados de nossa investigação.

Nenhum critério, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmações freqüentes do tipo "... *conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas pelo critério é classe B...*" não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da conveniência do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO POR REGIÃO METROPOLITANA

CLASSE	Total BRASIL	Gde. FORT	Gde. REC	Gde. SALV	Gde. BH	Gde. RJ	Gde. SP	Gde. CUR	Gde. POA	DF
A1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3
A2	5	4	4	4	5	4	6	5	5	9
B1	9	5	5	6	8	9	10	10	7	9
B2	14	7	8	11	13	14	16	16	17	12
C	36	21	27	29	38	39	38	36	38	34
D	31	45	42	38	32	31	26	28	28	28
E	4	17	14	10	4	3	2	5	5	4

RENDA FAMILIAR POR CLASSES

Classe	Pontos	Renda média familiar (R$)
A1	30 a 34	7.793
A2	25 a 29	4.648
B1	21 a 24	2.804
B2	17 a 20	1.669
C	11 a 16	927
D	6 a 10	424
E	0 a 5	207