Jornal Português de Gastrenterologia

Avaliação Comparativa do Teste Respiratório com Triglicerídeos Marcados com ^{13}C no Diagnóstico não Invasivo da Insuficiência Pancreática Exócrina

Comparative Evaluation of ^{13}C-mixed Triglyceride Breath Test as a Non-Invasive Diagnostic Test of Pancreatic Exocrine Function

Sandra Lopes[1], José Manuel Romãozinho[1,2], Maria Manuel Donato[2], Bárbara Oliveiros[3], Francisco Portela[1], Pedro Figueiredo[1], Maximino Correia Leitão[1,2]

RESUMO | OBJECTIVOS: Apurar o valor do teste respiratório com triglicerídeos de cadeia média marcados com ^{13}C (TR-TGM ^{13}C) no diagnóstico da insuficiência pancreática exócrina (IPE) associada à pancreatite crónica (PC), comparando-o com a quantificação da elastase e da gordura fecais. Correlacionar os resultados dos testes com a gravidade da doença. Avaliar a reprodutibilidade do TR-TGM ^{13}C e determinar o método preferido. **MATERIAL/MÉTODOS**: Estudo prospectivo envolvendo 30 doentes (Grupo A) com PC moderada (7) e severa (23), e 19 controlos (Grupo B). Diagnóstico e graduação da PC: critérios de Cambridge. Quantificação da gordura e elastase fecais: métodos Van de Kamer e ELISA, respectivamente. O TR-TGM ^{13}C incluiu refeição-prova, precedida de 1 e seguida de 12 amostras de ar expirado. Acuidade dos testes avaliada pelas curvas ROC. **RESULTADOS**: O TR-TGM ^{13}C revela-se significativamente superior [AUC = 0,938; (p = 0,0001)] à elastase [AUC = 0,843; (p = 0,0001)] e gordura fecais [AUC = 0,620;(p = 0,13)] na discriminação entre os grupos A e B. A acuidade superior do TR-TGM ^{13}C [AUC = 0,925;(p = 0,0001)] é sobretudo manifesta no diagnóstico da IPE moderada, comparativamente à elastase [AUC = 0,515;(p = 0,9)] e gordura fecais [AUC = 0,530;(p = 0,8)]. O TR-TGM ^{13}C demonstra excelente reprodutibilidade (r = 0,891; p < 0,001), sendo o método preferido. **CONCLUSÕES**: O TR-TGM 13C é o método não invasivo preferido, reprodutível, que exibe maior acuidade no diagnóstico da IPE associada à PC, sobretudo nos casos moderados. *GE – J Port Gastrenterol 2011;18:179-185*

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência pancreática exócrina; pancreatite crónica; Teste respiratório com TGM 13C; Teste da elastase fecal - 1; Quantificação da gordura fecal.

ABSTRACT | AIMS: To assess the value of ^{13}C-mixed triglyceride breath test (^{13}C-MTG-BT) compared to faecal fat excretion and faecal elastase, in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in chronic pancreatitis (CP). To correlate results of analysed tests with disease severity. To evaluate the reproducibility of the ^{13}C-MTG-BT and among all which is the preferred test. **MATERIAL/METHODS**: Thirty consecutive patients with moderate (7) and severe (23) CP (Group A) and 19 controls (Group B) were prospectively studied. CP diagnosis and grading was done by Cambridge's classification. Faecal fat and elastase: Van de Kamer and ELISA methods, respectively. ^{13}C-MTG-BT included: solid test meal, 1 breath sample before and 12 after meal. Diagnostic accuracy of each test was evaluated by ROC curves. **RESULTS**: ^{13}C-MTG-BT shows the highest accuracy [AUC = 0.938;(p = 0.0001)] compared to faecal elastase [AUC = 0.843;(p = 0.0001)] and faecal fat excretion [AUC = 0.620;(p = 0.13)] in the discrimination between group A and B. The highest accuracy of the ^{13}C-MTG-BT [AUC = 0.925;(p = 0.0001)] is above all observed in the diagnosis of moderate EPI, compared to faecal elastase [AUC = 0.515;(p = 0.9)] and faecal fat excretion [AUC = 0.530;(p = 0.8)]. 13C-MTG-BT shows high reproducibility (r = 0.891;p < 0.001) and it is the method of choice. **CONCLUSIONS**: ^{13}C-MTG-BT is the preferred non-invasive and reproducible method, which shows the highest accuracy in EPI associated with CP, namely in moderate cases. *GE – J Port Gastrenterol 2011;18:179-185*

KEY-WORDS: Exocrine pancreatic insufficiency; Chronic pancreatitis; ^{13}C-mixed triglyceride breath test; Faecal elastase-1 test; Faecal fat excretion test.

[1]Hospitais da Universidade de Coimbra – Serviço de Gastrenterologia; [2]Centro de Gastrenterologia da Universidade de Coimbra; [3]Instituto de Biofísica e Biomatemática da Universidade de Coimbra **Correspondência**: Sandra Maria Fernandes Lopes; Serviço de Gastrenterologia – Hospitais da Universidade de Coimbra – Portugal; Praceta Mota Pinto, 3000-075 Coimbra; **Telefone**: 239 400 483; Fax: 239 701 517; **E-mail**: sandraflopes@sapo.pt; **Recebido para publicação**: 06/12/2009 e **Aceite para publicação**: 17/02/2011

INTRODUÇÃO

A pancreatite crónica (PC) tem sido definida como uma doença inflamatória irreversível da glândula pancreática, com destruição e fibrose do parênquima exócrino e/ou endócrino[1,2]. Dada a dificuldade de obtenção de tecido pancreático para confirmação histológica, o diagnóstico desta entidade nosológica assenta na combinação de critérios clínicos, funcionais e imagiológicos, possibilitando estes, ainda, a graduação da severidade da doença[2].

Se é verdade que nos estádios avançados da PC existe uma correlação significativa das alterações ductais (CPRE) e parenquimatosas (TC e ecografia) com a disfunção pancreática exócrina, esta é frequentemente difícil de estabelecer nas fases iniciais do processo[3]. Com efeito, a insuficiência pancreática exócrina (IPE) desenvolve-se em 50 a 80% dos doentes com PC, manifestando-se clinicamente por esteatorreia, a qual, todavia, apenas surge quando a capacidade exócrina do pâncreas está reduzida a menos de 10%. O referido sintoma instala-se, habitualmente, de forma muito lenta e insidiosa, em média após 13 anos de evolução da doença, sendo frequente que o doente adapte inconscientemente a sua dieta, com redução progressiva da quantidade de gordura alimentar ingerida. Por tudo isto, não é raro que o indivíduo com IPE não apresente esteatorreia[4]. Deste modo, a avaliação da função pancreática exócrina reveste-se duma especial importância na orientação diagnóstica e terapêutica dos doentes com PC[5].

O teste de função pancreática exócrina mais sensível e específico é a prova da secretina-pancreozimina, a qual, porém, é de difícil aplicabilidade na prática clínica diária por ser invasiva (implica intubação duodenal), morosa, dispendiosa e não padronizada. Por estas razões, a sua utilização está limitada a centros especializados[5]. Para uso corrente estão disponíveis exames não invasivos, tais como os testes de pancreolauril e do ácido paraaminobenzoico (PABA) e a dosagem da quimiotripsina e da elastase nas fezes[6]. No entanto, estes testes indirectos, apesar de válidos nos estádios avançados da PC, têm uma sensibilidade limitada nos casos menos graves. Ademais, a sua especificidade é influenciável por diversos factores, incluindo medicação concomitante, aceleração do trânsito intestinal, pH luminal e cirurgia gastrointestinal[5,6].

Por outro lado, como é sabido, a quantificação da gordura nas fezes, recolhidas em 3 dias consecutivos, define, quando superior a 7 g/24 horas, a presença de esteatorreia. Contudo, a ausência de esteatorreia, como atrás foi assinalado, não exclui a presença de distúrbio pancreático exócrino avançado. Para além disso, a quantificação da gordura fecal constitui um teste incómodo tanto para o doente a ele submetido como para o laboratório que o executa, apresenta taxas de sensibilidade e especificidade baixas, é influenciado pelo teor da dieta, sendo ainda incapaz de diferenciar entre maldigestão e mal absorção[7].

Finalmente, os testes respiratórios, utilizando rádio-isótopos estáveis, são considerados, desde há alguns anos, métodos seguros, cómodos e de fácil aplicação na prática clínica corrente[8]. O seu uso, no âmbito do diagnóstico da IPE, fundamenta-se na diminuição da actividade lipolítica que se verifica na PC, particularmente nos estádios evoluídos da doença[8,9].

O objectivo deste trabalho reside em apurar o valor do teste respiratório, com triglicerídeos marcados com ^{13}C (TGM ^{13}C), no diagnóstico da IPE, comparando-o com outros métodos não invasivos, incluindo a quantificação da gordura e da elastase nas fezes. Procedeu-se, ainda, à correlação dos resultados dos testes ensaiados com a gravidade da doença. Avaliou-se, por último, a reprodutibilidade do teste respiratório e, bem assim, qual o teste preferido pelos indivíduos incluídos no estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

1. MATERIAL

Estudo prospectivo, desenvolvido no Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, num período de tempo compreendido entre Maio de 2005 e Novembro de 2006. Foram estudados 30 doentes (*Grupo A*) com o diagnóstico de PC baseado em critérios clínicos e morfológicos, de acordo com a classificação de Cambridge[2]. Tendo em conta os critérios acima mencionados, obtidos através da execução de diversos exames imagiológicos (ecografia abdominal externa/endoluminal, TC abdominal e/ou CPRE), considerou-se que a doença era severa em 23 casos e moderada nos restantes. O grupo controlo foi constituído por 19 voluntários (funcionários hospitalares e estudantes de medicina), clínica, laboratorial e ecograficamente normais (*Grupo B*). O quadro 1 revela as características demográficas e clínicas dos dois grupos investigados, comprovando-se a sua semelhança em termos de género e de idade. Foi obtido o consentimento informado de todos os participantes do estudo.

2. MÉTODOS

Todos os testes de função pancreática foram conduzidos sob uma dieta padrão de 100 g/dia de gordura (nos cinco dias prévios). Nos indivíduos com história de toma crónica de enzimas pancreáticas e/ou inibidores da bomba de protões, esta medicação foi suspensa nos cinco dias anteriores à execução do estudo. O mesmo ocorreu com o tabagismo no decurso da realização do teste respiratório.

Doseamento da gordura fecal

A quantificação da gordura nas fezes, colhidas em três dias consecutivos e sob a dieta padrão (100 g/dia de gordura), foi executada de acordo com o método Van de Kamer *et al*[10]. Considerou-se haver esteatorreia quando o doseamento da gordura nas fezes foi superior a 7 g/24 horas.

Teste da elastase fecal

A concentração de elastase foi determinada através do método ELISA, utilizando dois anticorpos monoclonais específi-

cos da elastase-1 pancreática humana, que se ligam a dois diferentes epítopos dessa enzima. O limite inferior de detecção da elastase -1 foi de 1 ng/ml. Utilizou-se apenas uma amostra de 100 mg de fezes não diarreicas, diluídas a 1:500, tendo a concentração de elastase -1 (µg/g de fezes) sido determinada por fotometria[11]. Definiu-se insuficiência pancreática como uma concentração da elastase inferior a 200 µg/g de fezes.

Teste respiratório TGM ^{13}C

O teste respiratório em análise baseia-se na administração de um substrato de triglicerídeos de cadeia média marcado com ^{13}C (TGM ^{13}C), o qual é digerido pelas enzimas pancreáticas (lipase), sendo de seguida absorvido e metabolizado com libertação de $^{13}CO2$ para a corrente sanguínea e posterior eliminação, durante algumas horas, pelo ar expirado[9].

O teste avaliado incluiu a ingestão de uma refeição sólida (100 g de pão de forma barrado com 20 g de gordura) onde foram incluídos 250 mg de TGM ^{13}C. Esta refeição foi precedida de um jejum de 12 horas, de uma colheita de uma amostra basal de ar expirado e da administração oral de 10 mg de metoclopramida. Após a refeição-prova, procedeu-se à recolha, a cada 30 minutos e nas 6 horas subsequentes, de 12 amostras de ar expirado para outros tantos tubos de ensaio de 10 ml. A quantificação de $^{13}CO_2$ (relação $^{13}CO_2/^{12}CO_2$) foi levada a cabo num espectrofotómetro de infravermelhos. Os resultados do método tiveram em conta o pico máximo de $^{13}CO_2$ no ar expirado e a área sob a curva de registo do teste (AUC).

Reprodutibilidade do Teste respiratório TGM ^{13}C

Em 20 casos, procedeu-se à recolha de um segundo exemplar da amostra basal e das 12 amostras de ar expirado após ingestão da refeição-prova, conforme protocolo anteriormente explicitado.

Teste preferido

Todos os participantes do estudo responderam a um inquérito de resposta simples sobre o teste preferido em termos de comodidade, simplicidade e à necessidade de recolha de fezes.

Análise estatística

O ponto de corte para o teste respiratório foi determinado pela análise das curvas ROC, tendo sido escolhido aquele que optimizava, simultaneamente, os valores de sensibilidade e especificidade da técnica. Desta forma, determinaram-se os valores de concordância (K de *Cohen*), sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo e área sob a curva ROC (AUC), para cada um dos três testes ensaiados, tendo como referência o resultado da observação clínica e dos exames morfológicos (ecografia abdominal, TC abdominal, ecoendoscopia e/ou CPRE). Avaliou-se, ainda, a associação entre os resultados obtidos com cada teste diagnóstico e a gravidade da doença pelo teste χ^2, com cálculo do coeficiente de contingência de *Cramer*, ou pelo teste exacto de *Fisher*, sempre que o primeiro não cumpria os pressupostos para a sua utilização.

A reprodutibilidade do teste respiratório foi avaliada através do teste *t de Student*, para amostras emparelhadas, e do coeficiente de correlação de *Pearson*.

Quadro 1. Características demográficas e clínicas dos indivíduos estudados.

CARACTERÍSTICAS	Estado	N	Média	P
Sexo (Masculino *vs* Feminino)	*Grupo B*	15 vs 4	-	0,34
	Grupo A	27 vs 3	-	
Idade	*Grupo B*	19	44,6 ± 15,7	0,23
	Grupo A	30	49,5 ± 9,2	
IMC (Kg/m²)	*Grupo B*	19	24,8 ± 4,2	0,06
	Grupo A	30	22,5 ± 4	
Dor abdominal	*Grupo B*	0	-	< 0,001
	Grupo A	30	-	
Diarreia	*Grupo B*	0	-	< 0,001
	Grupo A	15	-	
HbA1C	*Grupo B*	19	4,8 ± 0,6	< 0,001
	Grupo A	30	6,9 ± 2	

RESULTADOS

Determinou-se o ponto de corte óptimo para o teste respiratório com TGM ^{13}C, tendo-se concluído que um valor igual ou inferior a 19,35 era indicador de um teste respiratório positivo, ou seja, da presença de IPE.

Os resultados obtidos nos dois grupos estudados, determinados a partir dos valores de *cut-off* referidos para cada teste de diagnóstico, encontram-se sintetizados no Quadro 2.

O Quadro 3 resume os parâmetros determinados para avaliação dos testes de diagnóstico ensaiados. O método que apresenta maior acuidade diagnóstica é o teste respiratório com TGM ^{13}C [AUC de 0,938; (p = 0,0001)], com cifras de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo de 83,3%, 100%, 79,2% e 100% (Quadro 3). No que respeita ao teste da elastase, a sua capacidade de discriminar os dois grupos estudados é inferior à do teste respiratório, ainda que esta diferença não alcance significado estatístico, respectivamente (Quadro 3). Este teste, para um valor de *cut-off* de 200 µg/g, apresenta cifras de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo de, respectivamente, 69,7%, 94,7%, 66,7% e 95,2% (Quadro 3). Os dois testes anteriormente considerados revelam uma acuidade significativamente superior à do teste da gordura fecal (teste respiratório *vs* gordura fecal: p < 0,001; elastase *vs* gordura fecal: p = 0,01). De facto, este último exame apresenta uma AUC de apenas 0,620 ± 0,081, ou seja, a área sob a curva ROC não é significativamente superior a 0,500, o que indica que este método apresenta muitos falsos positivos e negativos (Fig. 1). Com efeito, para um *cut-off* de 7g/24 horas, as cifras de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo são de apenas 45,5%, 84,2%, 51,6% e 83%, respectivamente (Quadro 3).

Para reforçar os resultados expostos, e com base nas três tabelas de contingência patentes no Quadro 2, constata-se ainda que parece haver uma associação forte entre o estado do indivíduo (doente/controlo) e os resultados do teste da elastase fecal (coeficiente de contingência de *Cramer* de 0,517; p < 0,001), sendo ligeiramente maior quando se considera o teste respiratório com TGM ^{13}C (coeficiente de contingência de *Cramer* de 0,630; p < 0,001), mas não se encontra qualquer associação para o teste da gordura fecal (coeficiente de contingência de *Cramer* de 0,285; p = 0,069).

Quando se procede ao estudo da correlação dos métodos avaliados com a gravidade da doença, verifica-se que o teste respiratório com TGM ^{13}C se revela capaz de detectar e discriminar doentes com IPE moderada de não doentes [AUC de 0,925; (p = 0,0001)], ao contrário do teste da elastase fecal [AUC de 0,515; (p = 0,9)] e do teste da gordura fecal [AUC de 0,530; (p = 0,8)] (Quadro 4). Comprovou-se, assim, uma acuidade significativamente superior do teste respiratório no diagnóstico dos estados moderados de IPE, comparativamente aos testes fecais ensaiados (TGM ^{13}C vs elastase: p = 0,002; TGM ^{13}C vs gordura: p = 0,001) (Fig. 2).

Se, por outro lado, se correlacionar os resultados dos testes ensaiados com os casos de IPE de grau severo, constata-se que o teste respiratório e a elastase fecal apresentam uma acuidade significativamente mais elevada na detecção destes doentes [AUC de 0,942; (p = 0,0001)] vs [AUC de 0,943; (p = 0,0001)] comparativamente à gordura fecal [AUC de 0,648; (p = 0,08)] (Quadro 5). Os dois primeiros testes revelam, neste particular, uma capacidade discriminativa sobreponível (Fig. 3).

O teste respiratório apresenta uma excelente reprodutibilidade (Fig. 4), uma vez que os valores médios encontrados nas duas medições estão fortemente correlacionados (r = 0,891; p < 0,001) e a diferença observada nos valores médios das respectivas determinações foi de apenas 0,20 (p = 0,864).

A totalidade dos 49 indivíduos estudados preferiu o teste res-

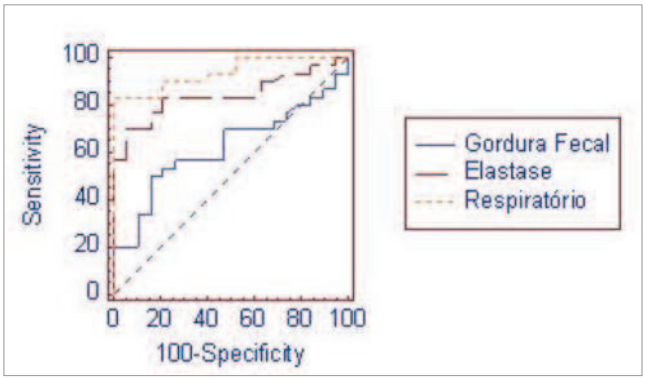

Fig. 1. Acuidade diagnóstica: comparação dos testes ensaiados (curvas ROC).

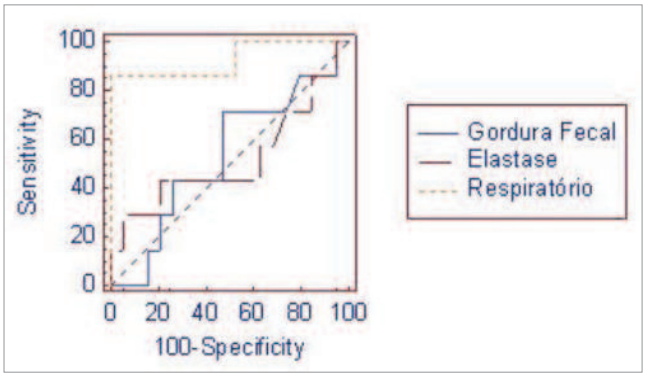

Fig. 2. Correlação com a gravidade da pancreatite crónica – estado moderado.

Gordura Fecal *vs* Elastase Fecal: p = 0,9;
Gordura Fecal *vs* Respiratório TGM ^{13}C: p = 0,001;
Elastase Fecal *vs* Respiratório TGM ^{13}C: p = 0,002

Quadro 2. Resultados dos testes ensaiados nos dois grupos estudados.

		Teste								
		Gordura Fecal			**Elastase Fecal**			**Respiratório TGM ^{13}C**		
		+	-	Total	+	-	Total	+	-	Total
	Grupo A	6	24	30	20	10	30	25	5	30
Estado	*Grupo B*	0	19	19	1	18	19	0	19	19
	Total	6	43	49	21	28	49	25	24	49

Quadro 3. Acuidade diagnóstica dos testes ensaiados.

CARACTERÍSTICAS	**Gordura Fecal**	**Elastase Fecal**	**Respiratório TGM ^{13}C**
Cut-off	> 7g/24h	< 200 µg/g	≤ 19,35
Concordância K (%)	51	77,6	89,8
Sensibilidade (%)	45,5	69,7	83,3
IC 95%	31,3 - 68,7	50,6 – 85,2	65,3 - 94,3
Especificidade (%)	84,2	94,7	100
IC 95%	60,4 - 96,4	73,9 - 99,1	82,2 - 100
Valor Preditivo Negativo (%)	51,6	66,7	79,2
Valor Preditivo Positivo (%)	83	95,2	100
AUC (IC 95%)	0,620 (0,463 - 0,777)	0,843 (0,732 - 0,954)	0,938 (0,874 - 1,0)
P	0,160	< 0,001	< 0,001
		p = 0,014	*p* = 0,196
	p < 0,001		

Quadro 4. Correlação com a gravidade da pancreatite crónica – estado moderado.

ESTADO MODERADO	**Gordura Fecal**	**Elastase Fecal**	**Respiratório TGM ^{13}C**
AUC	0,530 ± 0,131	0,515 ± 0,129	0,925 ± 0,052
IC 95%	0,326 – 0,727	0,313 – 0,714	0,751 – 0,989
P	0,8	0,9	0,0001
Sensibilidade (%)	50	28,6	85,7
Especificidade (%)	52,6	94,7	100
Valor Preditivo Negativo (%)	83,3	78,3	95
Valor Preditivo Positivo (%)	35,7	66,7	100

piratório com TGM 13C devido à sua simplicidade e comodidade, nomeadamente, ao facto de dispensar a recolha de fezes.

DISCUSSÃO

A prova da secretina-pancreozimina continua a ser o *gold standard* dos testes diagnósticos da IPE. Todavia, o facto de constituir um método invasivo, dispendioso e não padronizado, determina que o seu emprego se encontre confinado a alguns (poucos) centros especializados[5]. Tal tem originado a procura incessante de um teste que, possuindo uma acuidade diagnóstica similar à daquela prova, seja acessível (barato e disponível) e de fácil aplicabilidade (não invasivo, simples e cómodo) na prática clínica corrente[3-6].

Diversos têm sido os exames indirectos de diagnóstico da IPE ensaiados no decorrer dos últimos vinte anos[3-7], desde as técnicas de doseamento urinário (pancreolauril e PABA), hoje em dia caídas em desuso pela sua reduzida sensibilidade, até aos incómodos e mal odoríferos métodos de dosagem fecal (gordura, quimotripsina e elastase), passando pelo teste respiratório com triglicerídeos marcados com ^{13}C[8,9,12], objecto do presente estudo.

Desenvolvido pelo grupo de *Vantrappen*, o teste respiratório com triglicerídeos marcados com ^{13}C baseia-se na hidrólise (induzida pela lipase pancreática) sofrida pelos dois grupos ésteres daquele substrato no lúmen intestinal, a que segue a sua absorção e metabolização até $^{13}CO_2$, o qual é depois excretado (e medido) no ar expirado[9]. Originalmente ensaiado pelo referido grupo, em 21 doentes com PC, o teste respiratório evidenciou cifras de sensibilidade e especificidade de 89 e 81%, respectivamente, na detecção de disfunção exócrina do pâncreas, tendo como referência a prova da secretina-pancreozimina[9,13]. Outros estudos se seguiram, a maioria dos quais incidindo sobre um número reduzido de doentes, tendo nalguns deles a sensibilidade do teste igualmente rondado os 90% [12].

No presente estudo, o teste respiratório TGM ^{13}C revelou taxas de sensibilidade e valor preditivo negativo de 83 e 79%, respectivamente, e cifras de especificidade e valor preditivo positivo de 100%. Mais relevante, todavia, é o facto de as referidas taxas serem superiores tanto às verificadas com o doseamento da elastase fecal como às observadas com a dosagem da gordura nas fezes, alcançando a diferença, relativamente a este último teste, significado estatístico. Poder-se-á, assim, afirmar que, dos três métodos não invasivos avaliados, o teste respiratório TGM ^{13}C é o que revela maior acuidade no diagnóstico da IPE associada à PC. Realce, ainda, para os 100% de especificidade alcançados pelo teste respiratório neste trabalho, a que não será alheia a utilização de triglicerídeos de cadeia média e a subsequente eliminação de resultados falsos positivos derivados de situações de malabsorção por parte da mucosa intestinal[12].

Também, e no que respeita à correlação dos testes avaliados com a gravidade da PC, o teste respiratório TGM ^{13}C foi o único que se mostrou capaz de detectar os estados moderados da doença, sendo, neste particular, a sua acuidade diagnóstica (taxas de sensibilidade e especificidade de 86 e 100%, respectivamente) significativamente superior à verificada quer com a dosagem da gordura nas fezes quer com o doseamento da elastase fecal. Curiosamente, e ao arrepio do referenciado na literatura[14,15], no presente estudo a sensibilidade diagnóstica do teste respiratório, no subgrupo da PC de grau moderado, revelou-se superior (85,7% vs 82,6%) à verificada no subgrupo da PC de grau severo. Esta discrepância, poderá ser explicada pelo menor acerto dos exames morfológicos na graduação da disfunção exócrina da glândula pancreática, mormente quando comparado com a prova da secretina-pancreozimina.

Finalmente, o teste respiratório TGM ^{13}C apresenta excelente reprodutibilidade, tanto em doentes como nos controlos, sendo, por outro lado, o método preferido pela generalidade dos indivíduos estudados, devido à sua simplicidade e comodidade, nomeadamente, ao facto de dispensar a recolha de fezes.

Em conclusão: Os resultados do presente estudo eviden-

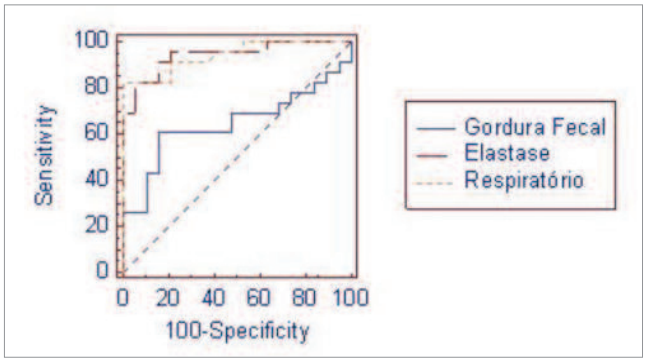

Fig. 3. Correlação com a gravidade da pancreatite crónica – estado severo.

Gordura Fecal *vs* Elastase Fecal: p = 0,001;
Gordura Fecal *vs* Respiratório TGM ^{13}C: p = 0,001;
Elastase Fecal *vs* Respiratório TGM ^{13}C: p = 0,9

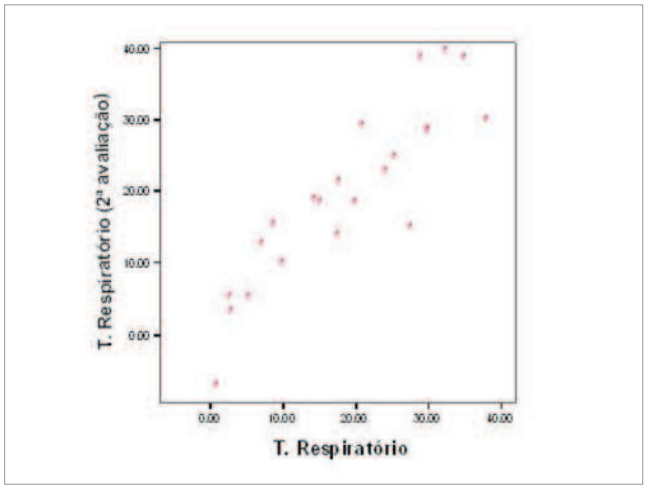

Fig. 4. Reprodutibilidade do teste respiratório com TGM ^{13}C.

Quadro 5. Correlação com a gravidade da pancreatite crónica – estado severo.

ESTADO SEVERO	Gordura Fecal	Elastase Fecal	Respiratório TGM ^{13}C
AUC	0,648 ± 0,085	0,943 ± 0,04	0,942 ± 0,04
IC 95%	0,485 – 0,788	0,824 – 0,99	0,823 – 0,989
P	0,08	0,0001	0,0001
Sensibilidade (%)	56	70	82,6
Especificidade (%)	84,2	94,7	100
Valor Preditivo Negativo (%)	64	81,8	82,6
Valor Preditivo Positivo (%)	83,3	95,5	100

ciaram que, dos três métodos não invasivos avaliados, o teste respiratório TGM ^{13}C é, não só o que revela maior acuidade no diagnóstico da IPE associada à PC, mas, também, o único capaz de detectar os estados moderados da doença. A estas virtudes do teste respiratório, acrescem uma excelente reprodutibilidade e a preferência conferida pela generalidade dos indivíduos estudados, fruto da sua mais valia em termos de simplicidade e comodidade de execução.

REFERÊNCIAS

1. Forsmark CE. Chronic pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. 8th edition. Philadelphia: Saunders 2006;1271-1308.
2. Banks PA. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. J Gastroenterol 2007;42:148-151.
3. Lankisch PG. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. Dig Liver Dis 2003;35:131-134.
4. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:733-750.
5. Kataoka K, Hosoda M, Yasuda J, *et al*. Chronic pancreatitis: assessment of pancreatic exocrine insufficiency and its treatment. Digestion 1999;60:86-92.
6. Lankisch PG. Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 1993;14:9-20.
7. Roberts IM, Poturich C, Wald A. Utility of fecal fat concentration as screening test in pancreatic insufficiency. Dig Dis Sci 1986;31:1021-1024.
8. Weaver LT, Amarri S, Swart GR. ^{13}C mixed triglyceride breath test. Gut 1998;43:13-19.
9. Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghoos YF, *et al*. Mixed triglyceride breath test: a non-invasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. Gastroenterology 1989;96:126-134.
10. Van de Kamer JH, Hünink HB, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. J Biol Chem 1949;177:347-355.
11. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996;39:580-586.
12. Lembcke B. Current role of breath test in gastroenterology. Z Gastroenterol 1996;34:46-53.
13. Löser C, Brauer C, Aygen S, *et al*. Comparative clinical evaluation of the ^{13}C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. Scand J Gastroenterol 1998;33:327-334.
14. Cole SG, Rossi S, Stern A, *et al*. Cholesteryl octanoate breath test – preliminary studies on a new non-invasive test of human pancreatic exocrine function. Gastroenterology 1987;93:1372-1380.
15. Lembcke B, Braden B, Caspary WF. Exocrine pancreatic insufficiency: accuracy and clinical value of the uniformly labelled ^{13}C-hiolein breath test. Gut 1996;39:668-674.