

TESTE RESPIRATÓRIO DA ¹³C-METACETINA NA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA PELO VÍRUS C

Ana Cláudia OLIVEIRA¹, Marialice REBER¹, Valéria LANZONI²,
Maria Lúcia FERRAZ¹ e Edison Roberto PARISE¹

RESUMO - Racional - O teste respiratório da metacetina marcada com carbono 13 (¹³C-metacetina) é método não-invasivo que permite examinar a função hepática microsossomal, permitindo avaliação quantitativa da massa hepática funcional. **Objetivo** - Avaliar a utilidade clínica do teste respiratório da ¹³C-metacetina na avaliação de pacientes com doença crônica do fígado pelo vírus da hepatite C. **Casística e métodos** - Setenta e oito pacientes com hepatite crônica C e 13 indivíduos saudáveis pareados por sexo e idade foram estudados. Pacientes infectados cronicamente pelo vírus C foram classificados como portadores de hepatite crônica (n = 51) ou cirrose hepática (n = 27, sendo 7 deles classificados como descompensados pela presença de ascite, icterícia e/ou encefalopatia). Pacientes co-infectados HbsAg/HIV, em uso crônico de álcool, com outras doenças crônicas ou em uso de medicamentos que pudessem interferir com a atividade do citocromo P450, foram excluídos. O estágio e a atividade da doença nos fragmentos de biópsia foram determinados de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Hepatologia. O teste respiratório da ¹³C-metacetina foi realizado com 75 mg de ¹³C-metacetina e a concentração de ¹³CO₂ no ar expirado foi medido através de espectrometria infravermelha não dispersiva. Foram calculados o “delta over baseline” e o percentual de recuperação cumulativo do ¹³CO₂ aos 40 (teste respiratório da ¹³C-metacetina 40 min) e aos 120 minutos (teste respiratório da ¹³C-metacetina 120 min). **Resultados** - Os parâmetros do teste respiratório da ¹³C-metacetina se correlacionaram com avaliação estrutural histológica, mas não com a atividade necroinflamatória no tecido hepático, sendo que a melhor correlação foi obtida entre o grau de estágio e o teste respiratório da ¹³C-metacetina 120 min. Os valores médios do teste respiratório da ¹³C-metacetina 120 min foram significativamente mais reduzidos nos grupos cirróticos (19,2 ± 7,1% para cirróticos compensados e 14,7 ± 4,0% para os cirróticos descompensados) que nos grupos controle (29,9 ± 4,5%) e com hepatite crônica (27,8 ± 6,1%). A melhor acurácia no diagnóstico de cirrose entre os portadores de hepatite crônica C foi encontrada para o teste respiratório da ¹³C-metacetina 120 min com 81% de sensibilidade e 77% de especificidade. **Conclusão** - O teste respiratório da ¹³C-metacetina se correlaciona com alterações estruturais encontradas na hepatite crônica pelo vírus C e o percentual de recuperação de ¹³CO₂ aos 120 minutos é um sensível parâmetro para identificar a presença de cirrose nesses pacientes.

DESCRITORES - Hepatite C crônica. Cirrose hepática. Testes respiratórios. Testes de função hepática.

INTRODUÇÃO

Diferentes testes têm sido empregados no estudo da função hepática e na avaliação das alterações estruturais das doenças hepáticas crônicas^(1, 9, 12, 14). No entanto, são limitados ao que se propõem, visto que a função hepática é medida complexa que envolve síntese, metabolismo, estoque e secreção de substâncias para sangue e/ou bile, detoxificação de xenobióticos, como algumas das importantes funções do fígado. Isso explica a dificuldade de se obter um teste único para medidas dessas diferentes vias metabólicas.

Na tentativa de vencer essas limitações, vários testes dinâmicos explorando determinada função específica do fígado, têm sido propostos na última década. O princípio básico desses testes é fundamentado na administração de uma dada substância exógena, que é, principalmente

ou quase exclusivamente, metabolizada pelo fígado, permitindo a determinação da capacidade do órgão em metabolizar e eliminar tal substância, refletindo a chamada massa funcional hepática^(1, 3, 9).

Os testes respiratórios com diferentes substratos exógenos têm sido utilizados com esse fim e têm as vantagens de serem não-invasivos, de fácil execução e baixa ou nenhuma toxicidade^(1, 9). Dentre os substratos utilizados, a metacetina marcada com carbono 13 (¹³C-metacetina), tem sido empregada nas doenças hepáticas crônicas^(1, 6, 8, 9, 13), particularmente em portadores de cirrose hepática e de hepatite crônica C^(2, 3, 7, 10, 11). Essa substância seria rapidamente absorvida no duodeno e metabolizada pelo sistema microsossomal hepático, dependente do citocromo P450. Nos microsossomos a metacetina sofre uma O-dealquilação em sua estrutura, sendo convertida em acetaminofem e ¹³CO₂, que será medido no ar expirado,

¹ Disciplina de Gastroenterologia; ² Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dr. Edison Roberto Parise - Disciplina de Gastroenterologia - Rua Botucatu, 740 - 2º andar - 04023-900 - São Paulo, SP. E-mail: parise@gastro.epm.br

traduzindo a capacidade das células hepáticas em metabolizar a substância^(15, 16). A metacetina apresenta vantagens sobre outros substratos porque, além de se correlacionar com a capacidade funcional do fígado, tem rápida incorporação e metabolização pelo fígado, juntamente com a falta de toxicidade conhecida nas doses habitualmente empregadas^(6, 8, 13).

Neste estudo, avaliando pacientes em diferentes fases da doença hepática crônica causada pelo vírus da hepatite C, procurou-se correlacionar o teste respiratório da ¹³C-metacetina (TRM) com os parâmetros histológicos de estágio e de atividade da doença e com o estado funcional hepático.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram incluídos pacientes consecutivos, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos, com hepatite crônica pelo vírus C, diagnosticada através da detecção do anticorpo anti-HCV, por método imunoenzimático de ELISA de terceira geração (Abbott Laboratories®, IMX), confirmado pela pesquisa do HCV-RNA através de técnica de PCR, utilizando kit comercial (Amplicor-Roche Diagnostics®).

Foram excluídos do estudo pacientes com hemorragia digestiva nos últimos 60 dias, co-infecção pelos vírus da hepatite B ou HIV, doença renal, pulmonar ou tireoidiana, em uso de medicamentos indutores da atividade do citocromo P450 (como corticóides, anticonvulsivantes e cimetidina) e consumo ativo de bebida alcoólica ou uso crônico prévio maior que 40 g/dia.

Esses pacientes foram submetidos a biópsia hepática percutânea na mesma época da realização do teste respiratório. Na avaliação histológica, os fragmentos da biópsia foram corados pela hematoxilina-eosina, reticulina e tricrômio de Masson e, em seguida, analisados por um único patologista, que não tinha qualquer informação prévia a respeito dos casos. A avaliação histológica foi composta pela análise semiquantitativa do grau de desarranjo estrutural e de atividade necroinflamatória, de acordo com os critérios propostos pela Sociedade Brasileira de Patologia e pela Sociedade Brasileira de Hepatologia⁽⁴⁾. Pacientes com cirrose hepática e ascite, encefalopatia e/ou icterícia foram classificados como cirrose descompensada.

Teste respiratório da ¹³C-metacetina (TRM)

Após jejum de 12 horas, foram oferecidos 75 mg de ¹³C-metacetina, via oral. Em seguida, amostras de ar expirado foram coletadas em intervalos de 10 minutos na primeira e 20 minutos na segunda hora e o ¹³C do ar expirado foi quantificado através de espectrometria infravermelha não dispersiva em aparelho IRIS-Wagner Analysen Technik®, Alemanha. Foram calculados o acréscimo do ¹³CO₂ na respiração na forma de “delta over baseline” (DOB) e o percentual de recuperação cumulativa do ¹³CO₂ aos 40 (teste respiratório da ¹³C-metacetina 40 min) e aos 120 minutos (teste respiratório da ¹³C-metacetina 120 min)^(10, 11).

Análise estatística

A correlação entre dados semiquantitativos foi feita pelo teste de correlação não-paramétrica de Spearman e a comparação entre os grupos foi feita de acordo com teste de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de Dunn⁽⁵⁾.

Utilizou-se a construção de curva ROC (“receiver operator characteristic”) para avaliação do poder discriminativo de cada variável⁽¹⁷⁾. Em todas as análises estatísticas considerou-se 0,05 (5%) o nível de significância.

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo, SP, e todos os pacientes deram seu consentimento por escrito, após esclarecimentos sobre o estudo.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 78 pacientes com hepatite crônica pelo vírus C. Dentre os 71 pacientes biopsiados, 11 (15,5%) não apresentavam fibrose à biópsia (F = 0); 40 (57%) tinham algum grau de fibrose (20 = F1, 9 = F2 e 11 = F3) e em 20 (28%) pacientes foi feito diagnóstico de fígado cirrótico (F4).

Sete outros pacientes com cirrose hepática apresentavam sinais de descompensação hepatocelular e foram incluídos no grupo com cirrose descompensada.

Como grupo controle, foram estudados 13 indivíduos sem doença hepática, clinicamente saudáveis, com idade e gênero semelhantes a dos pacientes portadores de hepatite C crônica.

Inicialmente foi feita a correlação entre os resultados dos diferentes parâmetros do teste respiratório da ¹³C-metacetina com a avaliação histológica do estágio e da atividade necroinflamatória da doença nos 71 pacientes biopsiados. Apenas a alteração estrutural mostrou correlacionar-se com os parâmetros do teste respiratório da ¹³C-metacetina. Entre esses, o melhor parâmetro a correlacionar-se com o estágio da doença foi o teste respiratório da ¹³C-metacetina 120 min, que apresentou índice de rS = -0,478; P < 0,001 (Tabela 1).

TABELA 1 – Índices de correlação apresentados pelos parâmetros do TRM com os parâmetros histológicos classificados de acordo com a graduação proposta pela SBH⁽⁴⁾

	Dob20'	TRM 40 min	TRM 120 min
Estrutural	-0,454*	-0,414*	-0,478*
IIP	-0,090	-0,077	-0,121
APP	-0,061	-0,033	-0,067
AP	-0,078	-0,097	-0,075

(*) = P < 0,001 para rS = índice de correlação de Spearman
 Dob20' = delta over baseline, Ac40' = percentagem da dose de ¹³CO₂ recuperada aos 40 min, Ac120' = percentagem da dose de ¹³CO₂ recuperada aos 120 min
 TRM = teste respiratório da ¹³C-metacetina
 IIP = infiltrado inflamatório portal
 APP = atividade peri-portal
 AP = atividade parenquimatosa

Quando os pacientes foram agrupados em controle, hepatite crônica (estádios 0 a 3), cirrose e cirrose descompensada, o teste respiratório da ¹³C-metacetina, avaliado pela recuperação cumulativa aos 120 minutos, não foi diferente entre o grupo controle e aqueles com hepatite crônica. Já os pacientes cirróticos apresentaram diferenças significativas nas médias em relação aos dois grupos anteriores. Os pacientes com cirrose hepática descompensada apresentaram valores médios inferiores aos compensados, mas essa diferença não atingiu significância estatística (P = 0,106, Gráfico 1, Tabela 2).

Para avaliar a capacidade do teste respiratório da ¹³C-metacetina em detectar cirrose na doença hepática C crônica, novamente a dose acumulada aos 120 min foi o melhor parâmetro discriminante com AUC = 0,853; *P* < 0,001 (IC 95% = 0,757-0,948) mostrando sensibilidade de 81% e especificidade de 77% na identificação do estágio avançado (Tabela 3).

GRÁFICO 1 – Valores do percentual de ¹³CO₂ recuperado no ar expirado ao final de 120 minutos nos grupos controle (Contr), hepatite crônica (H cron), cirrótico (Cirr) e cirrose descompensada (Cirdesc)

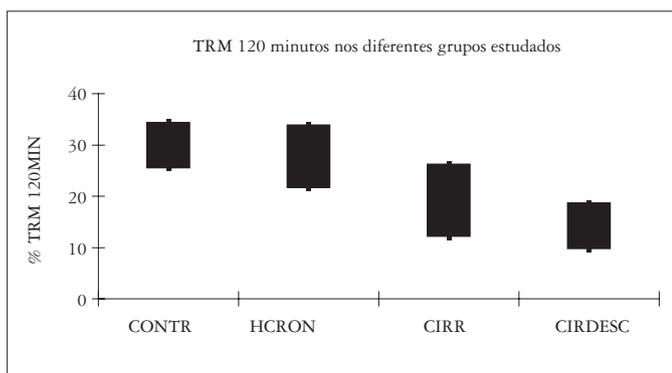


TABELA 2 – Valores médios da percentagem da dose de CO₂ acumulado aos 120 minutos (Ac120¹) apresentados pelos grupos

	Contr (n = 13)	Hep.cron (n = 51)	Cirr (n = 21)	Cirdesc (n = 7)
TRM 120 min	29,86 ± 4,50	27,78 ± 6,08	19,17 ± 7,12 ^{a,b}	14,71 ± 4,01 ^{a,b}

^a *P* < 0,05 em relação ao grupo controle

^b *P* < 0,05 em relação ao grupo hepatite crônica

Contr = controle

Hep.cron = hepatite crônica

Cirr = cirrose

Cirdesc = cirrose descompensada.

TABELA 3 – Sensibilidade, especificidade e área sob a curva para o diagnóstico de cirrose hepática pelo vírus C para os diferentes parâmetros do TRM nos 78 pacientes avaliados, para uma prevalência de 35% (27 pacientes) de portadores de cirrose hepática, avaliados através da curva ROC

	AUC	IC 95%	<i>P</i>	S	E
TRM 120 min <24,0	0,853	0,757-0,948	<0,001	81%	77%
TRM 40 min <9,10	0,821	0,708-0,934	<0,001	77%	73%
DOB <14,05	0,735	0,602-0,869	0,001	73%	63,5%

TRM 120 min = dose acumulada de ¹³CO₂ aos 120 minutos

AUC = área sob a curva

S = sensibilidade

E = especificidade

P = nível de significância

DISCUSSÃO

Os testes respiratórios utilizando carbono marcado (¹³C ou ¹⁴C) são medidas quantitativas que permitem uma avaliação dinâmica da massa hepática funcional, através da medida da capacidade de metabolização e de eliminação de determinada substância exógena de degradação hepática.

A metacetina tem sido empregada com esse fim e preferida às outras substâncias, dada sua rápida incorporação pelo fígado e falta de toxicidade conhecida nas doses habitualmente utilizadas. Trata-se de substância cuja metabolização ocorre, quase exclusivamente, através do sistema de enzimas microsossomais hepáticas dependentes do citocromo P450, onde sofre uma O-dealquilação em sua estrutura, sendo convertida em acetaminofem e ¹³CO₂, que será medido no ar expirado, traduzindo a capacidade e integridade das células hepáticas em metabolizar tal substância. Assim, as alterações observadas nos valores do teste respiratório da ¹³C-metacetina nesses pacientes poderiam traduzir maior atividade oxidativa desse sistema microsossomal, ou alternativamente perda de massa hepática funcionante e shunts circulatórios, com conseqüente redução da quantidade de CYP2E1 disponível para a degradação da metacetina exógena.

Na hepatite crônica pelo vírus C o teste respiratório da ¹³C-metacetina tem se mostrado correlacionado com a classificação funcional de Child modificado por Pugh, mostrando ser útil na avaliação funcional hepática. Em estudo recente, esse teste foi avaliado no pré e no pós-transplante de fígado⁽¹¹⁾ e, além de confirmar sua correlação com função hepatocelular, demonstrou-se que na fase anepática do transplante, a metabolização da metacetina é praticamente nula, confirmando sua alta especificidade na avaliação hepática.

No presente trabalho pôde-se observar que nos casos de hepatite C, os diferentes parâmetros do TRM apresentaram correlação significativa com o grau de desarranjo estrutural do fígado, mas não com a atividade necroinflatória da doença. Além disso, apenas os pacientes com cirrose hepática apresentaram valores do teste significativamente diferentes dos observados para o grupo controle e foram capazes de os distinguir dos portadores de hepatite crônica com fibrose menos intensa. Esses dados sugerem que as alterações do teste da metacetina acompanham a progressão da fibrose hepática, particularmente na doença avançada, mesmo na situação de função hepatocelular mantida, sugerindo que o TRM não traduza apenas medida de massa funcional hepática, mas que ele seja útil também como marcador não-invasivo do grau de fibrose hepática na hepatite crônica C, mesmo antes de deterioração da função hepatocelular.

Já entre aqueles indivíduos com fibrose avançada, porém com diferentes estados funcionais do fígado, o teste mostra nítida tendência a comportar-se diferentemente entre os indivíduos compensados e aqueles descompensados, onde se somam outros fatores que devam interferir na dinâmica do TRM, principalmente com o aparecimento de shunts da circulação portossistêmica, que interferem com a perfusão hepática e dificultam a metabolização da droga pelas células efetoras. Nesse sentido, a ausência de diferenciação do TRM entre as formas compensadas e descompensadas da doença só podem ser creditadas ao pequeno número de pacientes descompensados incluídos neste estudo, uma vez que é clara a tendência de valores mais rebaixados do teste nesse grupo de pacientes quando comparados aos cirróticos compensados.

Por outro lado, enquanto os estudos iniciais utilizaram a medida do DOB como parâmetro diagnóstico do TRM^(6, 8, 13), os trabalhos mais recentes têm empregado a recuperação do ¹³C na unidade de tempo como um parâmetro mais sensível nessa avaliação funcional^(3, 7, 11). De fato, no presente trabalho, o percentual de recuperação do ¹³CO₂ aos 40 e aos 120 minutos apresentaram melhor especificidade e sensibilidade diagnóstica que o DOB aos 20 minutos. Além disso, a medida da produção de ¹³CO₂ acima da produção basal de CO₂ sofre maior influência das características metabólicas do indivíduo. Na comparação entre os acumulados de 40 e 120 minutos, esse último além de mostrar melhor correlação com alteração estrutural histológica, também apresentou melhor desempenho diagnóstico na

identificação dos pacientes com cirrose. Embora o teste acumulado aos 40 minutos tenha a vantagem de permitir um exame mais rápido e menos cansativo para o paciente do que teste que se prolongue por mais 1 h e 20 min, a superioridade diagnóstica do acumulado de 120 minutos deve ser o parâmetro preferido para melhor avaliação não-invasiva funcional do parênquima hepático dos doentes com hepatite C crônica.

AGRADECIMENTO

Trabalho parcialmente financiado por projeto FAPESP 02/05260-6.

Oliveira AC, Reber M, Lanzoni V, Ferraz ML, Parise ER. ¹³C-methacetin breath test in hepatitis C chronic liver disease. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(1):41-4.

ABSTRACT – Background - The ¹³C-methacetin breath test is a non-invasive method to evaluate hepatic microsomal function that allows a quantitative assessment of the functional hepatic mass. **Aim** - To evaluate the clinical usefulness of the ¹³C-methacetin breath test in patients with hepatitis C chronic liver disease. **Patients and Methods** - Seventy eight patients with chronic hepatitis C and 13 matched healthy controls were studied. HCV patients were classified as having chronic hepatitis (n = 51), cirrhosis (n = 27), being seven with decompensated disease (presence of ascite, jaundice and/or encephalopathy). HbsAg/HIV co-infected patients, chronic alcohol drinker, having other chronic diseases and those using drugs that could interfere with hepatic cytochrome P450, were excluded. The disease stage and activity in biopsy fragments were determined according the Brazilian Society of Hepatology criteria. Breath test was performed with 75 mg of ¹³C-methacetin, and the ¹³CO₂ in the expired air was measured through a nondispersive infra red spectrometry. The delta over baseline, and the cumulative recovery of ¹³CO₂ at 40 (¹³C-methacetin breath test 40 min) and 120 minutes (¹³C-methacetin breath test 120 min) were calculated. **Results** - ¹³C-methacetin breath test parameters correlate only with hepatic staging but not with necroinflammatory (activity) parameters, being the best correlation found between hepatic staging and the ¹³C-methacetin breath test 120 minutes. The mean values for ¹³C-methacetin breath test 120 min was significantly reduced in the cirrhotic groups (19.2 ± 7.1% for compensated and 14.7 ± 4.0% for decompensated cirrhotics) than in control (29.9 ± 4.5%) and chronic hepatitis (27.8 ± 6.1%) groups. The best diagnostic accuracy for the diagnosis of cirrhosis among HCV patients was found for ¹³C-methacetin breath test 120 min with 81% of sensibility and 77% of specificity. **Conclusion** - ¹³C-methacetin breath test is correlated with structural changes in HCV-related chronic hepatic diseases and the cumulative recovery at 120 minutes is a sensitive parameter to identify the presence of hepatic cirrhosis in these patients.

HEADINGS – Hepatitis C, chronic. Liver cirrhosis. Breath tests. Liver function tests.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Andreoli A, De Lorenzo A, Nista EC, Fini L, Miele L, Cremonini F, Cazzato IA, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. **Breath testing** for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1977-96.
- Candelli M, Armuzzi A, Zocco MA, Nista EC, Bartolozzi F, Grieco A, Miele L, Rigante D, Gabrielle M, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Diagnostic and prognostic value of aminopyrine and methacetin breath testing in HCV-related chronic liver disease [abstract]. *Gut.* 2001;49:2020.
- Festi D, Capodicasa S, Sandri L, Colaiocco-Ferrante L, Staniscia T, Vitacolonna E, Vestito A, Simoni P, Mazzella G, Portincasa P, Roda E, Colecchia A. **Measurement** of hepatic functional mass by means of ¹³C-methacetin and ¹³C-phenylalanine breath tests in chronic liver disease: comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels. *World J Gastroenterol.* 2005;11:142-8.
- Gayotto LCC, Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 2000;19:137-40.
- Glantz AG. *Primer of bio-statistic.* 4th edition. New York: McGraw-Hill; 1992.
- Klatt T, Taut C, Mayer D, Adler G, Beckh K. Evaluation of the ¹³C-methacetin breath test for quantitative liver function testing. *Z Gastroenterol.* 1997;35:609-14.
- Lara Barúque S, Razquin M, Jimenez I, Vazquez A, Gisbert JP, Pajares JM. ¹³C-phenylalanine and ¹³C-methacetin breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in chronic liver disease. *Dig Liver Dis.* 2000;32:226-32.
- Matsumoto K, Suehiro M, Kawabe T, Shiatori Y, Okano K, Sugimoto T. ¹³C-methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig Dis Sci.* 1997;32:344-8.
- Nista EC, Fini L, Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Cazzato IA, Merra G, Finizio R, Miele L, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. ¹³C-breath tests in the study of microsomal function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004;8:33-46.
- Parise ER, Reber M. Influência do estresse oxidativo provocado pela ingestão aguda de etanol sobre a metabolização da ¹³C-metacetina no fígado de indivíduos normais. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 2002;21:55-8.
- Petrolati A, Festi D, De Bernardinis G, Colaiocco-Ferrante L, Di Paolo D, Tisone G, Angelico M. ¹³C-methacetin breath tests for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:785-90.
- Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Tahabut D, Ratziu V, Mercadier A, Benhamou Y, Hainque B. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol.* 2004;3:8-20.
- Qiu YY, Tang ZD, Xia ZQ, Dai TC, Hu YE, Li J, Lu YJ, Zhang NL. Diagnostic value of ¹³C-methacetin breath test in liver disease. *Chin Med J.* 1988;101:37-41.
- Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, Roskams T, Pinzani M, Arthur MJ. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004;127:1704-13.
- Schneider JF, Schoeller DA, Schreider BD, Kotake NA, Hachey DL, Klein PD. Use of ¹³C phenacetin and ¹³C methacetin for the detection of alterations in drug metabolism. In: Klein ER, Klein PD, editors. *Stable Isotopes: Proceedings of the 3rd International Conference.* New York: Academic Press; 1979. p.507-16.
- Zipprich A, Meiss F, Steudel N, Sziegoleit U, Fleig WE, Kleber G. ¹³C-methacetin metabolism in patients with cirrhosis: relation to disease severity, haemoglobin content and oxygen supply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1559-62.
- Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine (review). *Clin Chem.* 1993;39:561-77.

Recebido em 11/5/2005.
Aprovado em 24/10/2005.