

JULHO/SETEMBRO 1993

ARTIGOS ORIGINAIS

**TESTE DO HIDROGÊNIO EXPIRADO COM LACTULOSE  
COMO MEDIDA DO TEMPO DE TRÂNSITO OROCECAL  
(TTOC) EM INDIVÍDUOS NORMAIS E CONSTIPADOS****JOSÉ MÁRCIO NEVES JORGE  
ANGELITA HABR-GAMA  
STEVEN D. WEXNER  
ELI D. EHRENPREIS**

JORGE JMN, HABR-GAMA A, WEXNER SD & EHRENPREIS ED - Teste do hidrogênio expirado com lactulose como medida do tempo de trânsito orocecal (TTOC) em indivíduos normais e constipados. *Rev bras Colo-Proct*, 1993; 13(3): 84-90.

**RESUMO:** Com o objetivo de investigar a contribuição do trânsito do intestino delgado nos distúrbios motores do trato gastrointestinal tornou-se imprescindível o advento de uma técnica adequada para a avaliação do tempo de trânsito orocecal (TTOC). Os objetivos deste estudo foram estabelecer os valores normais e a reprodutibilidade do TTOC utilizando-se o teste do hidrogênio expirado com lactulose em indivíduos assintomáticos (controles), assim como relatar os resultados preliminares em um grupo de pacientes constipados. Foram estudados 42 controles e 19 pacientes. O preparo para o teste incluiu abstenção de alimentos ricos em fibras e iogurte por 24 horas e de antibióticos ou preparo de cólon por período de 30 dias, além de período de jejum por 6 horas antes do início do teste. O teste foi iniciado pela medida basal de hidrogênio em amostra de ar expirado. Após a ingestão de 10 gramas de lactulose, foram obtidas amostras subsequentes de ar expirado a cada 10 minutos, durante um período de 3 horas, e foram analisados os critérios: pico máximo e incrementos de 30, 20, 10, 5, 4, 3 e 2 partes por milhão (ppm). O teste foi repetido em um subgrupo de 25 controles, e quando os diferentes critérios de avaliação do TTOC foram comparados, a melhor reprodutibilidade ocorreu com o emprego do incremento de 3 ppm como critério de interpreta-

ção. Usando este critério, o coeficiente de variação no mesmo indivíduo foi de 8,3% e o coeficiente de variação entre indivíduos foi de 38%. Três dos controles (7%) e três dos 19 pacientes se revelaram não fermentadores de lactulose, e este fenômeno foi observado igualmente entre mulheres (7%) e homens (8%). O TTOC foi de  $89 \pm 24$  min no sexo masculino e de  $60 \pm 27$  min no sexo feminino, sendo esta diferença significativa ( $p < 0,005$ ). Pacientes do sexo feminino apresentaram TTOC mais prolongado do que controles do mesmo sexo ( $p < 0,005$ ). Não foi encontrada diferença significativa entre pacientes e controles do sexo masculino. Assim como qualquer método indireto de avaliação do tempo de trânsito, o teste do  $H_2$  expirado apresenta limitações; entretanto, este teste é simples, não-invasivo e reprodutível. Além disso, este teste poderá ser de grande valia na diferenciação da inércia colônica isolada de distúrbios generalizados da motilidade do tubo digestivo e, portanto, corroborar na decisão terapêutica da constipação idiopática crônica.

**UNITERMOS:** tempo de trânsito orocecal; intestino delgado, trânsito; motilidade gastrointestinal; hidrogênio expirado; lactulose, constipação

O tempo de trânsito orocecal (TTOC) é um importante indicador da função do intestino delgado. Por isso, tornou-se necessário o desenvolvimento de uma técnica adequada para a sua medida a fim de investigar a contribuição do intestino delgado nos distúrbios motores do trato gastrointestinal. Em uma nova perspectiva, a avaliação do TTOC permitiria nos pacientes com constipação idiopática, condição que chega a atingir cerca de 50% das queixas em clí-

nica especializada, a diferenciação entre a inércia colônica isolada (1-3) e a hipomotilidade intestinal difusa. Inicialmente a medida do TTOC foi proposta para a investigação de pacientes com diarreia, má-absorção e dor abdominal de causa obscura (4, 5) e mais recentemente também em pacientes submetidos a anastomose ileoanal ou coloanal que evoluam com evacuações excessivamente frequentes (6, 7).

A necessidade dessa avaliação gerou o advento de vários métodos, nenhum dos quais mostrou-se ideal. Inicialmente, o estudo do trânsito de delgado foi realizado com sulfato de bário. Kim (8), em 1968, utilizando este método, demonstrou que 83% dos indivíduos assintomáticos apresentaram trânsito igual ou menor que duas horas. Entretanto, além de requerer exposição à radiação, este método parece ser pouco acurado devido à interferência do sulfato de bário na motilidade intestinal (9). Outras técnicas propostas empregaram sondas, as quais podem inibir o esvaziamento gástrico e acelerar o trânsito do delgado (10). Os métodos radioisotópicos representam atraente avanço tecnológico. Entretanto, além da exposição à radiação, freqüentemente ocorre superposição das imagens obtidas, obscurecendo a área de interesse (12). A disponibilidade desta miríade de técnicas é um testemunho da impossibilidade de uma delas se mostrar superior às demais.

O metabolismo bacteriano colônico oferece uma nova perspectiva de estudo do TTOC. A fermentação da lactulose (1,4-b-galacto-frutose) pela flora do cólon resulta na produção de hidrogênio ( $H_2$ ) e ácidos graxos de cadeia curta. O  $H_2$  é considerado o gás mais difusível e, devido ao seu baixo peso molecular e relativa insolubilidade em água, é rapidamente absorvido para o sangue, transportado para os pulmões e exalado na respiração. Baseando-se nestes princípios, Bond e Levitt (4) preconizaram em 1975 o teste do  $H_2$  expirado como medida do TTOC.

Outros autores subseqüentemente avaliaram o teste do  $H_2$  expirado empregando a lactulose (12-17). A falta de uniformidade observada nos resultados destes estudos parece estar relacionada à diversidade da metodologia empregada, principalmente no que se refere à dose de lactulose utilizada e aos critérios de interpretação. Especificamente, tanto o início da elevação quanto o pico máximo da concentração de  $H_2$  expirado podem ser usados como critérios. Resultados significativamente diferentes foram encontrados quando estes diferentes critérios de interpretação foram empregados (11). O início da elevação da concentração do  $H_2$  expirado é o critério mais aceito; entretanto, não existe ainda um consenso na definição do que seria o "início da elevação". Valores, tais como 20 partes por milhão (ppm) (7, 18), 15 ppm (11), 10 ppm (12, 13, 16, 19-21), 5 ppm (22, 23), 3 ppm (15, 24) e 2 ppm (25) foram propostos como indicadores da chegada da lactulose no ceco.

Os objetivos deste estudo foram: estabelecer os valores normais do TTOC em indivíduos assintomáticos, avaliar a reprodutibilidade do TTOC, determinar a definição mais adequada para a chegada do marcador no ceco e avaliar resultados em um grupo de pacientes constipados com padrão de inércia colônica.

## PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no período de junho de 1991 a abril de 1992. Foram incluídos como controles indivíduos que não apresentavam sintomas ou história pregressa de doença ou cirurgia gastrointestinal e que não fizeram uso de

antibióticos nos dois meses anteriores ao estudo. Estes indivíduos apresentavam peso e hábito intestinal dentro da normalidade. As mulheres foram submetidas ao estudo durante a fase folicular do ciclo menstrual (26). Quarenta e dois indivíduos hígidos foram estudados. Este grupo-controle incluiu 29 mulheres e 13 homens, com uma média de idade de 37 anos (variando de 19 a 62 anos). O grupo de pacientes incluiu 16 mulheres e três homens com constipação crônica do padrão inércia colônica. Estes 19 pacientes apresentaram idade variando de 17 a 76 anos, com uma média de 37 anos.

Causas orgânicas de constipação foram afastadas em todos os pacientes estudados, através de colonoscopia ou enema opaco. Todos estes pacientes apresentaram padrão de inércia colônica caracterizada pela estase difusa de marcadores radiopacos no cólon através do estudo do tempo do trânsito colônico (27).

O preparo para o teste do  $H_2$  expirado incluiu período de 24 horas de abstinência de álcool e alimentos ricos em fibras ou açúcares não-absorvíveis (28, 29). Especificamente, os alimentos restringidos foram repolho, feijão, amendoim, arroz, temperos, leite, iogurte e queijo. Além disso, foram instituídos período prévio de jejum por 6 horas e abstinência de fumo no dia do teste. A análise do  $H_2$  foi realizada em amostras do ar expirado utilizando uma técnica eletroquímica. O equipamento empregado incluiu um analisador de gás por cromatografia "Microlizer" modelo 12i (Quintron Inc, Milwaukee, WI), que utiliza argônio como gás carreador e bolsas coletoras (Fig. 1). O equipamento é calibrado com uma fonte de  $H_2$  de concentração previamente conhecida (Quingas, Quintron Inc., Milwaukee, WI).

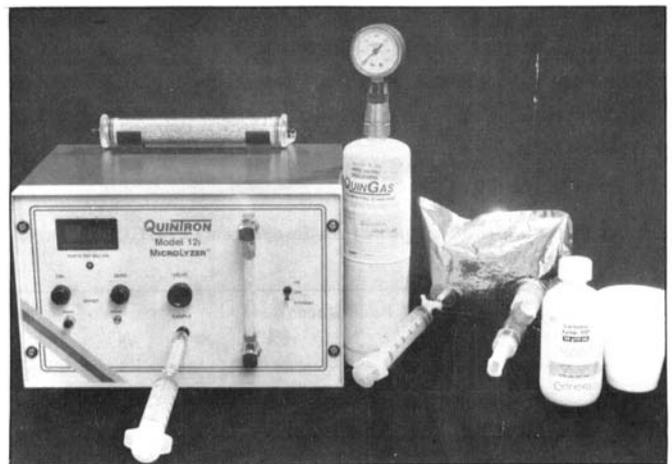


Fig. 1 - Equipamento utilizado para a medida do tempo de trânsito orocecal pelo método do hidrogênio expirado através da utilização da lactulose.

No início do exame, o valor basal do  $H_2$  expirado foi determinado através da média de duas amostras de ar expirado basal colhidas com 10 minutos de intervalo (30). Após a coleta das amostras basais, os indivíduos ingeriram 10 g (15

ml) de solução de lactulose (Lactulose Syrup USP, Barre-National Inc., Baltimore, MD) diluída em 100 ml de água. Subseqüentemente, amostras de ar expirado foram coletadas com intervalo constante de 3 horas. Durante a realização do teste os indivíduos ficaram livres para deambular ou sentar, uma vez que os valores do TTOC independem da posição assumida pelo indivíduo (11). Os indivíduos que não apresentaram nenhuma elevação significativa (> 2 ppm) ou mantida (durante 3 ou mais medidas consecutivas) da concentração do H<sub>2</sub> expirado foram considerados como "não-produtores".

### Variabilidade intra-individual e interindividual

Objetivando o estudo da reprodutibilidade do teste, 25 indivíduos repetiram o teste duas a três semanas após a avaliação inicial. Ambas as avaliações foram realizadas pelo mesmo observador utilizando a mesma metodologia.

### Análise estatística

A análise estatística incluiu o cálculo de coeficientes de variação intra e interindividual e o teste Qui-quadrado para comparação de valores entre os grupos. Para avaliar a reprodutibilidade dos diferentes critérios para a definição do início da excreção do H<sub>2</sub> (incrementos mantidos de 20, 10, 5, 4, 3 e 2 ppm) empregou-se o mesmo teste estatístico.

## RESULTADOS

Entre os indivíduos estudados, três dos 42 controles (7%) eram não-produtores de H<sub>2</sub>. A incidência deste fenômeno foi semelhante entre os sexos feminino (7%) e masculino (8%). Embora o grupo constipado tenha apresentado uma maior incidência de não-produção de H<sub>2</sub> (16%), esta diferença não foi significativa (p = 0,4). A Tabela 1 mostra a incidência de não-produtores de H<sub>2</sub> nos diferentes grupos estudados.

Tabela 1 - Resultados do tempo de trânsito orocecal (TTOC). Incidência de não-produtores de H<sub>2</sub> \*

Grupo	Produtores de H <sub>2</sub>		Não-produtores	
	N	(%)	N	(%)
<b>Controles</b>				
Feminino (N = 29)	27	(93)	2	(7)
Masculino (N = 13)	12	(92)	1	(8)
Total (N = 42)	39	(93)	3	(7)
<b>Pacientes</b>				
Total (N = 19)	16	(84)	3	(16)

\* A produção de H<sub>2</sub> foi considerada significativa diante de incremento ≥ 3 ppm durante três medidas consecutivas.

Os valores médios basais e máximos de H<sub>2</sub> expirado e os tempos em que ocorreram o pico máximo e o início da ele-

vação (incrementos de 30, 20, 10, 5, 4, 3 e 2 ppm) correspondentes ao do grupo-controle e ao de pacientes estão demonstrados na Tabela 2. Os seis indivíduos não-produtores (três controles e três pacientes) não foram incluídos no cálculo dos valores médios. O grupo do sexo masculino apresentou TTOC mais prolongado em relação ao grupo do sexo feminino na maioria dos critérios estudados: pico máximo, 10, 5, 4, 3 e 2 ppm (p < 0,005). O TTOC também se apresentou mais prolongado no grupo feminino de pacientes para os critérios 20 e 3 ppm (p < 0,005).

Tabela 2 - Resultados do tempo de trânsito orocecal (TTOC) em controles e pacientes constipados.

Critério (ppm)	Controles (N = 39)*		Pacientes (N = 16)*	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
Pico máximo	101 ± 19	132 ± 18	135 ± 35	130 ± 42
30	81 ± 23	115 ± 35	114 ± 18	160 ± 18
20	82 ± 25	117 ± 22	117 ± 21	105 ± 21
10	78 ± 29	115 ± 26	97 ± 30	95 ± 21
5	68 ± 25	94 ± 24	103 ± 46	85 ± 07
4	63 ± 26	92 ± 26	100 ± 44	80 ± 14
3	60 ± 27	89 ± 24	105 ± 47	75 ± 07
2	52 ± 26	84 ± 25	94 ± 50	75 ± 07

\* Tempo de trânsito orocecal em minutos. Controles do sexo masculino apresentaram TTOC mais prolongado para os seguintes critérios: pico máximo, 10, 5, 4, 3 e 2 ppm (p < 0,005). Pacientes do sexo feminino apresentaram TTOC mais prolongado que controles femininos para os critérios 20 e 3 ppm (p < 0,005). Nenhuma diferença foi encontrada entre controles e pacientes constipados do sexo masculino (p = 0,6).

### Coefficientes de variação inter e intra-individuais

Os resultados da comparação entre o primeiro e o segundo testes do H<sub>2</sub> expirado nos controles nos quais o teste foi repetido estão representados na Tabela 3 e ilustrados nas Figuras 2 e 3. A reprodutibilidade foi mais significativa quando o início da elevação da curva de excreção do H<sub>2</sub>, ou seja, pequenos incrementos ≤ 5 ppm foram utilizados como critério. Particularmente quando o critério 3 ppm foi utilizado, 10 controles apresentaram o mesmo TTOC, nove indivíduos apresentaram uma diferença igual ou menor que 10 minutos e apenas quatro apresentaram uma diferença maior do que 10 minutos. Utilizando como padrão o critério 3 ppm, o coeficiente de variação entre indivíduos foi de 38% e o coeficiente de variação em um mesmo indivíduo foi de 8,3%. Para todos os critérios, os coeficientes interindividuais de variação foram significativamente mais elevados do que os de variação em um mesmo indivíduo. A Tabela 4 mostra os valores dos coeficientes de variação para valores basais e máximos de H<sub>2</sub>, assim como para o tempo em que o pico e incrementos de 10, 5, 4, 3 e 2 ppm ocorreram. Notou-se elevada variação intra-individual para a produção basal e máxima de H<sub>2</sub>, 84,9% e 29,8% respectivamente, porém o tempo em que o pico máximo ocorreu foi mais reprodutível (9,4%) (Fig. 4).

**Tabela 3 - Resultados do tempo de trânsito orocecal (TTOC): comparação entre o primeiro e o segundo testes (N = 23)\*.**

Crítérios (ppm)	Mesmo TTOC (N)	$\Delta t \leq 10$ min (N)	$\Delta t > 10$ min (N)
Pico máximo	6	7	10
30	2	1	20
20	4	5	14
10	5	10	8
5	8	9	6
4	8	11	4
3	10	9	4
2	7	8	8

\* Dois dos 25 controles que repetiram o teste do  $H_2$  expirado foram não-produtores, sendo excluídos desta tabela.

**Tabela 4 - Resultados do tempo de trânsito orocecal (TTOC). Coeficientes de variação (CV).**

Crítério	CV intra-individual (%)	CV inter-individual (%)
Valor basal	84,9	101,8
Valor máximo	29,8	39,5
Pico máximo (tempo)	9,4	23,6
10 ppm	10,9	34,9
5 ppm	10,9	35,3
4 ppm	10,9	38,2
3 ppm	8,3	38,0
2 ppm	10,9	41,8

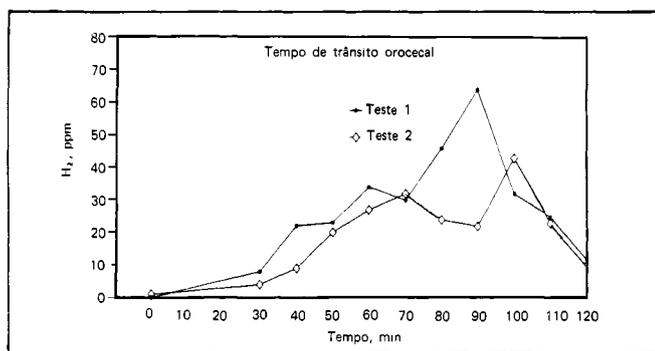


Fig. 2 - Representação gráfica do TTOC em controle do sexo feminino.

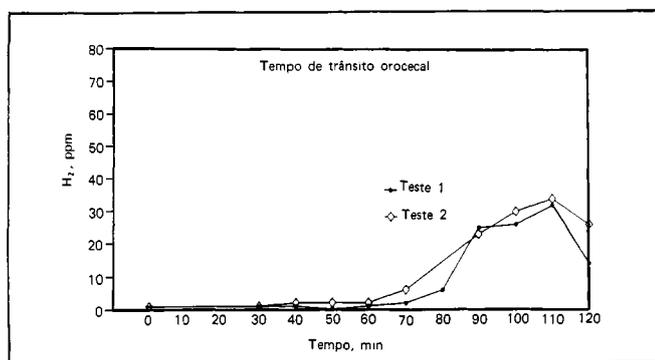


Fig. 3 - Representação gráfica do TTOC em controle do sexo masculino.

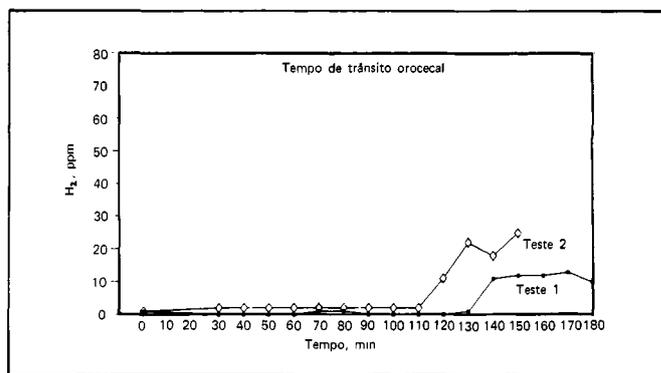


Fig. 4 - Representação gráfica de paciente constipado com TTOC prolongado.

## DISCUSSÃO

Todos os métodos de medida indireta do tempo de trânsito do intestino delgado apresentam limitações e estas representam na maioria das vezes consequência da falta da padronização da metodologia. Por exemplo, o uso de diferentes concentrações de lactulose leva à obtenção de resultados diversos. Existe uma relação inversa entre tempo de trânsito e dose de lactulose ingerida. Bond e Levitt (4) observaram que o uso de 5, 10 e 20 g de lactulose levou a resultados médios de tempo de trânsito de  $128 \pm 19$ ,  $94 \pm 15$  e  $40 \pm 8$  minutos, respectivamente. La Brooy et al. (13) observaram diferenças menos pronunciadas: 10 g =  $93 \pm 4$ , 15 g =  $86 \pm 7$ , 20 g =  $74 \pm 5$ , e 30 g =  $88 \pm 7$  minutos. Acredita-se que esta diversidade de resultados se deva ao efeito hiper-osmolar da lactulose quando utilizada em dose igual ou superior a 20 g (14, 31). Em nosso meio, o método do  $H_2$  expirado foi empregado por Orozco Duran e colaboradores (32, 33) para comparar a resposta do  $H_2$  à ingestão de lactulose (10 e 20 g), lactose, leite e água em 29 indivíduos. Estes autores observaram incremento significativo de  $H_2$  apenas com a lactulose, indicando não-absorção desta substância e boa absorção das demais e também relataram diarreia em 0 e 32% dos indivíduos que ingeriram 10 e 20 g de lactulose, respectivamente. Por essa razão, a dose de 10 g tem recebido maior aceitação, além de apresentar melhor reprodutibilidade (14, 18, 20, 21, 34).

O teste do  $H_2$  expirado também tem sido utilizado na avaliação da superpopulação bacteriana do intestino delgado (35, 36). Nesta condição, a lactulose é fermentada em parte antes de chegar ao cólon e acarreta a formação de um pico precoce de elevação da concentração de  $H_2$ . Portanto, diante da suspeita clínica de superpopulação bacteriana de delgado é necessário que se faça a distinção entre os picos de excreção do  $H_2$  correspondentes ao delgado e ao cólon (37). King e Toskes (35) consideraram que a colonização bacteriana do intestino delgado é definida por um pico precoce constituído por dois valores consecutivos de  $H_2$  maiores que 10 ppm acima do valor basal e o pico colônico seria definido pelo incremento de 20 ppm, ou mais, acima do valor basal. Além da superpopulação bacteriana, o uso do tabaco (38, 39) e as fístulas gastro ou entero-cólicas podem determinar distorção nos resultados da curva de excreção do  $H_2$ .

Enquanto os pacientes submetidos à colectomia total e ileostomia terminal não apresentam elevação na excreção de hidrogênio, nos pacientes em que a colectomia total é seguida de construção do reservatório ileal a avaliação do tempo de trânsito do delgado é possível em 68% (7). Este fenômeno parece estar relacionado à progressiva transformação da mucosa ileal em mucosa colônica e à subsequente colonização bacteriana (40).

A ausência de correlação significativa entre tempo de trânsito orocecal e duodenocecal sugere diferentes mecanismos de controle de esvaziamento gástrico e de trânsito intestinal (41). Embora a medida isolada do tempo de trânsito seja desejável, este estudo requer a infusão seletiva de lactulose na porção descendente do duodeno através de uma sonda oroduodenal (30), o que, conforme demonstrado por Read et al. (10), pode inibir o esvaziamento gástrico e acelerar o tempo de trânsito do delgado. Por essa razão, TTOC é um método ainda superior ao tempo de trânsito duodenocecal com infusão duodenal de lactulose. Quando houver concomitância de queixa dispéptica, deve-se então complementar a abordagem destes pacientes com o estudo isolado do tempo de esvaziamento gástrico (14).

Aproximadamente 5 a 20% dos indivíduos hígidos não apresentam produção de H<sub>2</sub> e, portanto, o TTOC não pode ser avaliado nesta população (35, 39, 42). Na ausência de causas de resultados falso-negativos, tais como antibioticoterapia e uso de enemas ou outra forma de preparo de cólon, o fenômeno de não-produção de H<sub>2</sub> tem sido atribuído à ausência da flora bacteriana produtora ou à presença de flora metanogênica consumidora deste gás no cólon (39). O indivíduo produtor de H<sub>2</sub> tem sido definido como aquele cuja curva de produção ultrapassa valores de 20 ppm acima da linha de base durante o estudo (7, 23). Na presente casuística, três entre 25 indivíduos que demonstraram valores de pico máximo de excreção de H<sub>2</sub> acima de 20 ppm durante o primeiro teste não manifestaram estes valores quando o teste foi repetido. Este achado, que pode estar relacionado a variações diárias da flora colônica, demonstra que o conceito de produção de H<sub>2</sub> necessita ser revisto. Nos três controles considerados não-produtores, nenhuma elevação consistente igual ou maior que 3 ppm acima da linha de base foi notada durante o primeiro ou segundo testes, constituindo um grupo bem definido no qual não ocorreu nenhum aumento significativo na concentração de H<sub>2</sub>. Portanto, na nossa experiência valores iguais ou maiores que 3 ppm acima da linha de base em medidas consecutivas é um critério mais confiável para definir a produção de H<sub>2</sub>.

No presente estudo, a incidência de não-produtores de H<sub>2</sub> foi semelhante entre ambos os sexos do grupo-controle e mais elevada, porém não estatisticamente significativa, no grupo de pacientes constipados. Neste grupo, quando não ocorrer nenhuma elevação significativa de H<sub>2</sub> expirado durante as 3 horas de estudo, medidas adicionais do ar expirado são necessárias às 4 e 5 horas de estudo para a diferenciação entre fenômeno de não-produção de H-2 e TTOC excessivamente prolongado. Através dessa metodologia foi possível confirmar o fenômeno de não-produção em três pacientes

constipados. A incidência mais alta de não-produção em pacientes obstipados do que em controles, 46% e 11%, respectivamente, foi descrita por Marzio et al. (23). Este achado pode estar relacionado à modificação da flora colônica devido ao freqüente uso de laxativos e enemas, uma vez que marcada redução da produção de H<sub>2</sub> tem sido demonstrada por um período de até duas semanas após preparo de cólon para colonoscopia (42). Entretanto, períodos muito prolongados de abstinência de enemas e laxativos são impraticáveis devido à gravidade que a sintomatologia da obstipação pode assumir nos pacientes com inércia colônica.

Vários fatores, tais como dieta, atividade física e fatores psicológicos e hormonais, podem afetar o trânsito intestinal, e portanto a reprodutibilidade. Por isso, uma certa variação inter e intra-individual é esperada (12). La Brooy et al. (13) observaram coeficiente médio de variação de 18, 30 e 28% com 10, 15 e 20 g de lactulose, respectivamente. Com o objetivo de melhorar a reprodutibilidade do teste do H<sub>2</sub> expirado, tem-se proposto a ingestão da lactulose com algum tipo de refeição associada. Diferentes refeições, à base de feijão (40, 43-45), arroz (30) e até mesmo uma dieta balanceada contendo torrada, manteiga, geléia, ovo e chá (280 Kcal: 42% derivados de carboidratos, 10% de proteínas e 48% de gorduras), têm sido propostas. O leite não tem sido incluído na grande maioria destes estudos devido à elevada prevalência de intolerância à lactose, chegando a atingir 75% em determinadas populações (46). Alguns destes estudos têm demonstrado uma melhor reprodutibilidade quando uma refeição é associada à lactulose (13, 16), porém a grande diversidade de dietas empregadas impede a comparação de resultados (14). Além disso, o tempo de trânsito pode eventualmente ser afetado por componentes específicos da refeição empregada. Por essas razões, neste estudo não se utilizou nenhum tipo de refeição concomitante.

Outro aspecto técnico que pode contribuir para a dificuldade em se comparar resultados é a falta de uniformidade na definição do incremento de H<sub>2</sub> expirado, que indicaria a chegada da lactulose no ceco (TTOC). Ambos, início da curva e pico máximo de produção de H<sub>2</sub>, têm sido utilizados, existindo ainda controvérsia sobre qual incremento de H<sub>2</sub> definiria melhor o início da curva. Korth et al.<sup>30</sup> encontraram diferenças significativas entre os diferentes critérios de produção de H<sub>2</sub>. No presente estudo, em concordância com outros autores (19), o pico máximo (valores máximos de H<sub>2</sub> e tempo de produção máxima) e grandes incrementos (30, 20 e 10 ppm) apresentaram grande variabilidade e portanto pouca reprodutibilidade. Este achado provavelmente se deve à variação diária na população bacteriana do cólon. Quando diferentes valores, especificamente incrementos de 30, 20, 10, 5, 4, 3 e 2 ppm, foram analisados, o menor coeficiente de variação observado foi para pequenos valores, tais como 3 e 2 ppm. Portanto, elevações mais precoces da curva de excreção de H<sub>2</sub>, desde que consistentemente mantida por três medidas, apresentam melhor reprodutibilidade e devem ser empregadas preferencialmente como critério para a definição do TTOC.

Observamos neste estudo uma diferença significativa (p

< 0,005) entre controles do sexo masculino ( $84 \pm 25$  min) e feminino ( $52 \pm 26$  min). A razão desta diferença, que foi observada através de diferentes critérios de avaliação (10, 5, 4, 3 e 2 ppm), permanece obscura. O contrário ocorre no tempo de trânsito colônico, principalmente o tempo de trânsito segmentar do cólon direito, que é mais prolongado no sexo feminino (47, 48). Basilisco et al. (25) estudaram o TTOC em cinco indivíduos voluntários e observaram os TTOC de  $65 \pm 17$  e  $97 \pm 40$  min para os sexos masculino e feminino, respectivamente. Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Uma possível explicação para o fato da grande variabilidade intra-individual do TTOC na mulher é a influência da fase do ciclo menstrual da mulher no trânsito intestinal. O TTOC se encontra prolongado na fase lútea do ciclo menstrual. Lawson et al. (49) encontraram TTOC significativamente mais prolongado no segundo ( $125 \pm 48$  min) e terceiro ( $137 \pm 58$  min) trimestres de gravidez, quando comparados ao primeiro trimestre ( $99 \pm 39$  min) ou ao período pós-parto ( $75 \pm 33$  min). Estes autores concluíram que o retardo transitório do TTOC se deve à inibição hormonal da musculatura lisa do intestino delgado, provavelmente pela progesterona. O esvaziamento gástrico, contudo, não se encontra significativamente alterado no segundo trimestre da gravidez (50) ou na fase lútea do ciclo ovulatório (51).

A utilização do teste do H<sub>2</sub> expirado na avaliação de pacientes com obstipação idiopática é ainda pouco relatada na literatura. Marzio e colaboradores (23) estudaram o TTOC em 13 pacientes "obstipados" e em 18 controles. O grupo constipado apresentou TTOC mais prolongado do que os controles, e a causa do retardo do TTOC neste grupo de pacientes pode estar relacionada a um distúrbio primário de motilidade do intestino delgado ou a um retardo secundário à estase fecal no cólon. Uma vez que o padrão do TTOC parece não se alterar com o esvaziamento do cólon com enemas (24), é provável que o intestino delgado esteja realmente envolvido na fisiopatologia da constipação destes pacientes. A inércia colônica representa causa comum e grave de constipação crônica e acomete tipicamente mulheres jovens. A colectomia subtotal se impõe como a melhor forma de tratamento (52). Entretanto, alguns pacientes permanecem sintomáticos mesmo após a cirurgia, o que sugere a participação do intestino delgado na constipação (2). Portanto, a presença de TTOC prolongado nestes pacientes poderá, futuramente, direcionar o tratamento para modalidades menos invasivas, tais como o uso de procinéticos, ao invés do tratamento cirúrgico.

## CONCLUSÃO

O tempo de H<sub>2</sub> expirado para a medida do TTOC é um teste simples, não-invasivo e reprodutível. O início da excreção do H<sub>2</sub>, particularmente incrementos de 3 ppm acima do valor basal, é o critério de interpretação de maior reprodutibilidade. A adequação da metodologia permite que este exame seja incorporado à prática clínica junto às demais provas de investigação dos distúrbios funcionais do aparelho

digestivo. O teste do H<sub>2</sub> expirado constitui um campo promissor da fisiologia intestinal e poderá ser de grande valor no diagnóstico e definição terapêutica de pacientes com constipação crônica idiopática.

**JORGE JMN, HABR-GAMA A, WEXNER SD & EHRENPREIS ED - The lactulose H<sub>2</sub> breath test as a measure of orocecal transit time (OCTT) in asymptomatic individuals and constipated patients**

**SUMMARY:** A reliable technique for the assessment of orocecal transit time (OCTT) is desirable in order to investigate the contribution of small bowel transit to motility disorders of the gastrointestinal tract. The aims of this study were to establish both the normal values and reproducibility of the OCTT using a lactulose H<sub>2</sub> breath test in asymptomatic subjects (controls) as well as to report preliminary results in a group of constipated patients. Forty-two controls (29 females and 13 males) and 19 constipated patients were evaluated. Preparation included avoidance of high fiber foods and yogurt for 24 hours, avoidance of antibiotics or bowel preparation for 30 days, avoidance of tobacco product, and a fasting period of six hours prior to the test. After taking a baseline breath hydrogen sample, 10 g of lactulose were ingested. Subsequent samples were taken every 10 minutes. The test was carried out for a minimum period of three hours and the following criteria were analysed: maximum peak and sustained increases of 30, 20, 10, 5, 4, 3 and 2 ppm. In a subgroup of 25 normal controls the test was repeated. Better reproducibility was found when the earliest sustained increase of H<sub>2</sub> excretion (3 ppm) was considered as a criteria to determine OCTT. Using this criteria, the coefficient of variation within-subject was 8.3%, compared to 38% between subjects. Three of the normal controls (7%) and three of the 19 patients (16%) were lactulose non-fermenters. The incidence of non-production was similar for both females (2/29; 7%) and males (1/13; 8%). The OCTT was  $89 \pm 24$  minutes in the 11 males and  $60 \pm 27$  minutes in the 29 females; OCTT was significantly shorter in the female group ( $p < 0.005$ ). Constipated female patients had more prolonged OCTT than did female controls ( $p < 0.005$ ). No significant difference was found between controls and constipated males. Breath H<sub>2</sub> test, like the other indirect methods of estimating small bowel transit, has its limitations. However, this test is a simple, non-invasive and reproducible assessment of OCTT. Furthermore, this test may be of great value in differentiating generalized hypomotility from colonic inertia.

**KEY WORDS:** mouth-to-cecum transit time; small intestinal transit; gastrointestinal motility; breath hydrogen; lactulose, constipation

## REFERÊNCIAS

1. Krishnamurthy S, Schuffler MD, Rohmann CA, Pope CE II. Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus. *Gastroenterology* 1985; 88: 26-34.
2. Vasilevsky CA, Nemer FD, Balcos EG, Christenson CE, Goldberg SM. Is subtotal colectomy a viable option in the management of chronic constipation? *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 679-681.
3. Berman JR, Manning DH, Harris MS. Streamlining the management of defecation disorders. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 778-85.
4. Bond JH, Levitt MD. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H<sub>2</sub>) measurements. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 546-55.
5. Bond JH, Levitt MD. Use of breath hydrogen (H<sub>2</sub>) to quantitate small bowel transit time following partial gastrectomy. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 30-6.
6. Kmiot W, O'Brien JD, Keighley MRB. Breath hydrogen testing: an indicator of small bowel overgrowth following ileoanal pouch formation (abstract). *Gut* 1988; 29: 1467.

7. Santavirta J. Lactulose hydrogen and [<sup>14</sup>C]xylose breath tests in patients with ileoanal anastomosis. *Int J Colorect Dis* 1991; 6: 208-11.
8. Kim SK. Small intestine transit time in the normal small bowel study. *AJR* 1968; 104: 522-4.
9. Alvarez WC, Freedlander BL. The rate of progress of food residues through the bowell. *JAMA* 1924; 23: 576-80.
10. Read NW, Al-Janabi MN, Bates TE, Barber DC. Effect of gastrointestinal intubation on the passage of a solid meal through the stomach and small intestine in humans. *Gastroenterology* 1983; 84: 1568-72.
11. Staniforth DH, Rose D. Statistical analysis of the lactulose/breath hydrogen test in the measurement of oro-caecal transit: its variability and predictive value in assessing drug action. *Gut* 1989; 30: 171-5.
12. Caride VJ, Prokop EK, Troncale FJ, Buddoura W, Winchenbach K, McCallum RW. Scintigraphic determination of small intestinal transit time: comparison with the hydrogen breath technique. *Gastroenterology* 1984; 86: 714-20.
13. La Brooy SJ, Male P-J, Beavis AK, Misiewicz JJ. Assessment of the reproducibility of the lactulose H<sub>2</sub> breath test as a measure of mouth to caecum transit time. *Gut* 1983; 24: 893-6.
14. Pressman JH, Hoffman AJ, Witzum KF, Gertler SL, Steinbach JH, Stokes K, Kelts DG, Stone DM, Jones BR, Dharmasathaphorn K. Limitations of indirect methods of estimating small bowel transit in man. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 689-99.
15. Camboni G, Basilisco G, Bozzani A, Bianchi PA. Repeatability of lactulose hydrogen breath test in subjects with normal or prolonged oro-cecal transit. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1525-7.
16. Ladas SD, Latoufis C, Giannopoulou H, Hatzioannou J, Raptis SA. Reproducible lactulose hydrogen breath test as a measure of mouth-to-cecum transit time. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 919-24.
17. Hirakawa M, Iida M, Kohrogi N, Fujishima M. Hydrogen breath test assessment of oro-cecal transit time: comparison with barium meal study. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1361-3.
18. Solomon NW. Evaluation of carbohydrate absorption: the hydrogen breath test in clinical practice. *Clin Nutrition* 1984; 3: 71-78.
19. Ravich WJ, Bayless TM, Cassily SR. Variability of breath hydrogen response to lactulose. *Gastroenterol* 1982; 82: 1155.
20. Bryson JC, Dukes GE, Kirby MG, Heizer WD, Powell JR. Effect of altering small bowel transit time on sustained release theophylline absorption. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 733-8.
21. Roberts IM. Hydrogen breath test as marker for oro-cecal transit time. Presented at "The Congress on Laboratory Study of the Anus, Rectum and Colon", July 25<sup>th</sup> to 27<sup>th</sup> 1990, The George Washington University Medical Center, Washington DC.
22. Rubino MJ, Piccione PR, Halt PR. Clonidine prolongs human small intestine transit time: use of the lactulose-breath hydrogen test. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 372-4.
23. Marzio L, Del Bianco R, Donne MD, Pieramico O, Cuccurullo F. Mouth-to-cecum transit time in patients affected by chronic constipation: effect of glucomannan. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 888-91.
24. Bannister JJ, Timms JM, Barfield LJ, Donnelly TC, Read NW. Physiological studies in young women with chronic constipation. *Int J Colorect Dis* 1986; 1: 175-82.
25. Basilisco G, Bozzani A, Combine G, Recchia M, Quatrini M, Conte D, Penagini R, Bianchi PA. Effect of loperamide and naloxone on mouth-to-caecum transit time evaluated by lactulose hydrogen breath test. *Gut* 1985; 26: 700-3.
26. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter AL et al. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology* 1981; 80: 1497-500.
27. Wexner SD, Jagelman DG. Chronic constipation. Postgraduate advances in colon and rectal surgery. 1990; 1(12): 1-22.
28. Bond JH, Levitt MD. Effect of dietary fiber on intestinal gas production and small bowel transit time in man. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: S169-S174.
29. Hanson CF, Winterfeldt EA. Dietary fiber effects on passage rate and breath hydrogen. *Am J Clin Nutrition* 1985; 42: 44-8.
30. Staniforth DH. Comparison of oro-caecal transit times assessed by the lactulose/breath hydrogen and the sulphasalazine/sulphapyridine methods. *Gut* 1989; 30: 978-82.
31. Korth H, Muller I, Erckenbrecht JF, Wienbeck. Breath hydrogen as a test for gastrointestinal transit. *Hepato-gastroenterol* 1984; 31: 282-4.
32. Orozco Duran GA, De Angelis RC, Campos JVM, Oishi J. Normal hydrogen breath test applied to normal Brazilian males receiving a disaccharide that is not absorbed in the small intestine. *Braz J Med Biol Res* 1986; 19: 558-A.
33. Orozco Duran GA. Prova de H<sub>2</sub> do ar expirado (PH<sub>2</sub>APE) após ingestão de lactulose ou lactose em seres humanos. São Paulo, 1987. (Dissertação de Mestrado - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo).
34. Levitt MD, Hirsh P, Feizer CA, Sheahan M, Levine SA. H<sub>2</sub> excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 1987; 92: 383-9.
35. King CE, Toskes PP. Comparison of the 1-gram [<sup>14</sup>C]xylose, 10-gram lactulose-H<sub>2</sub>, and 80-gram glucose-H<sub>2</sub> breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1986; 91: 1447-51.
36. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasbarrini G. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990; 98: 302-9.
37. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 333-6.
38. Tadesse K, Eastwood M. Breath-hydrogen test and smoking. *Lancet* 1077; 2: 91.
39. Bjornekleit A, Jensen E. Relationship between hydrogen (H<sub>2</sub>) and methane (CH<sub>4</sub>) production in man. *Scand J Gastroenterol* 1983; 17: 985-92.
40. Lerch MM, Braun J, Harder M, Hofstadter F, Schumpelick V, Matern S. Postoperative adaptation of the small intestine after total colectomy and J-pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 600-608.
41. Read NW, Cammack J, Edwards C, Holgate AM, Cann PA, Brown C. Is the transit time of a meal through the small intestine related to the rate at which it leaves the stomach? *Gut* 1982; 23: 824-8.
42. Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, Terdiman R, Peled Y. Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut* 1978; 19: 602-5.
43. Read NW, Miles CA, Fisher D, Holgate AM, Kime ND, Mitchell MA, Reeve AM, Roche TB, Walker M. Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology* 1980; 79: 1276-1282.
44. Read NW, Al-Janabi MN, Edwards CA, Barber DC. Relationship between postprandial motor activity in the human small intestine and the gastrointestinal transit of food. *Gastroenterology* 1984; 86: 721-7.
45. Corbett CL, Thomas S, Read NW, Hobson N, Bergman I, Holdsworth CD. Electrochemical detector for breath hydrogen determination: measurement of small bowel transit in normal subjects and patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 1981; 22: 836-40.
46. Ladas S, Papanikos J, Arapakis I. Lactulose malabsorption in Greek adults: correlation of small bowel transit time with the severity of lactose tolerance. *Gut* 1982; 23: 968-73.
47. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RI et al. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987; 92: 40-7.
48. Jorge JMN, Habr-Gama A. Tempo de trânsito colônico total e segmentar: análise crítica dos métodos e estudo em indivíduos normais com marcadores radiopacos. *Rev bras Colo-Proct* 1991; 11: 55-60.
49. Lawson M, Kern F, Everson GT. Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. *Gastroenterology* 1985; 89: 996-9.
50. Schade RR, Pelekanos MJ, Tauxe WN, Van Thiel DH. Gastric emptying during pregnancy. *Gastroenterology* 1984; 86: 1234.
51. Horowitz M, Madder GJ, Chatterton BE et al. The normal menstrual cycle has no effect on gastric emptying. *Gastroenterology* 1984; 86: 1117.
52. Wexner SD, Daniel N, Jagelman DG. Colectomy for constipation: physiologic investigation is the key to success. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 851-6.

**Endereço para correspondência:**

José Márcio Neves Jorge  
Hospital das Clínicas da  
Faculdade de Medicina da USP  
Departamento de Gastroenterologia  
Av. Dr. Arnaldo, 455 - Pacaembu  
01246-000 - São Paulo - SP