Prevalence of constipation in cystic fibrosis patients: a systematic review of observational studies\

Marina A. Stefano a, Rosana E. Poderoso b, Jochen G. Mainz c, Jose D. Ribeiro d,e, Antonio F. Ribeiro d,e and Elizete Aparecida Lomazi d,e,*

a Universidade Estadual de Campinas, Centro de Referência em Fibrose Cística, Campinas, SP, Brasil
b Universidade Estadual de Campinas, Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, Brasil
c University Klinikum Westbrandenburg Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Brandenburg Medical School (MBH), Head of Pediatric Pulmonology and Cystic Fibrosis, Hochstraße, Alemanha
d Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Pediatria, Campinas, SP, Brasil
e Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Centro de Referência em Fibrose Cística, Campinas, SP, Brasil

Received in 26 of dezembro of 2019; accepted in 16 of março of 2020

KEYWORDS
Cystic fibrosis; Constipation; Prevalence; Diagnosis

Abstract
Objective: To systematically revise the literature in search of data about the prevalence of constipation in patients with cystic fibrosis according to the publications in this field, which partly refer to guidelines defined in 2010 by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

Sources: Systematic review selecting articles based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, including Cystic Fibrosis patients of all ages. Sources of information were selected to identify the articles without period limitation: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CINAHL Complete, Clinical Trials US NIH, Cochrane Library, Embase, MEDLINE via Ovid, Scopus, Web Of Science, PubMed, Scielo, MEDLINE and LILACS, Health Systems Evidence, PDQ Evidence, CRD Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment, and PEDro.

Findings: The prevalence of constipation was reported in eight observational studies. Only two studies assessed the frequency of constipation as a primary objective; in the others, constipation was quoted along with the prevalence of the spectrum of gastrointestinal manifestations. Altogether, the publications included 2,018 patients, the reported prevalence varied from 10% to 57%. Only two of the six articles published after 2010 followed the definition recommended by the European Society.
**Introdução**

Por muitas décadas, a insuficiência pancreática, que resulta em diarreia crônica secundária à má digestão e má absorção de nutrientes, e o retardo do crescimento pondero-estatural foram o foco das manifestações gastrointestinais em pacientes com fibrose cística (FC). Com a melhoria da terapia de reposição enzimática, a introdução da triagem neonatal e o aumento da sobrevida, outras manifestações gastrointestinais (GI) merecem atenção clínica e científica. Assim, os sintomas gastrointestinais são frequentes em pacientes com FC, como mostrado em uma publicação recente, inclusive uma coorte de 131 pacientes com FC de todas as idades: com o uso de um novo questionário específico de FC (CFAbd-Score) para identificação e quantificação das queixas abdominais multiorgânicas, foi constatado que 80% dos pacientes tinham apresentado dor abdominal e flatulência nos três meses anteriores. Cerca de 50% relataram dor durante a evacuação e fezes endurecidas e 30% foram identificados com constipação.1-3

A constipação foi verificada como prevalente em todas as revisões sobre manifestações gastrointestinais em pacientes com FC.4-11 Assim, o diagnóstico de constipação foi mencionado por merecer atenção, pois pode ser um sintoma único ou, da mesma forma, pode ser um antecedente para o desenvolvimento da condição crítica de uma síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS, do inglês distal intestinal obstruction syndrome).8,11 Devido à ocorrência simultânea de constipação e DIOS em pacientes com FC e semelhança com seus sintomas, em 2010, a European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) propôs uma definição consensual para cada uma dessas morbidades. Constipação foi definida como a presença de dor e/ou distensão abdominal ou diminuição da frequência de movimentos intestinais espontâneos ou aumento de consistência das fezes com duração de algumas semanas a meses. Além disso, qualquer um dos sintomas mencionados deve ser
aliviado pelo uso de laxantes. A definição de DIOS completa inclui (1) obstrução intestinal completa, reconhecida pelo vômito de material bilioso e/ou radiografia abdominal que mostrasse líquido no intestino delgado e (2) massa fecal no íleo-ceco e (3) dor ou distensão abdominal ou ambos. A definição de DIOS incompleta inclui (1) uma história de curto prazo (dias) de dor ou distensão abdominal ou ambas e (2) uma massa fecal no íleo-ceco, ausência de sinais que indicassem obstrução intestinal. Apesar da importância dedutível da constipação em pacientes com FC, esse assunto não recebeu atenção adequada e dados sistematicamente verificados sobre a prevalência, fisiopatologia e tratamento dessa condição são escassos.

O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura em busca de dados sobre a prevalência de constipação em pacientes com FC, o que justifica a necessidade de apoiar os profissionais na tomada de decisão diagnóstica e na investigação durante o atendimento a esses pacientes.

Métodos

Esta pesquisa envolveu uma revisão sistemática da literatura com base no método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), com uma cuidadosa seleção de artigos sobre a prevalência de constipação em pacientes com FC, inclusive todas as faixas etárias.

Quinze fontes de informação foram selecionadas para identificar os artigos, entre bancos de dados e recursos de informação em saúde: CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), CINAHL Complete, ClinicalTrials US NIH, Cochrane Library, Embase, Medline via Ovid, Medline databases, Scopus, Web of Science, PubMed, SciELO, Web of Science, Embase, Medline and Lilacs, Health Systems Evidence, PDQ Evidence, CRD, INAHTA, Social Science Citation Index, Pedro, and Web of Science. Antes do início da pesquisa, a existência de uma revisão sistemática em um assunto semelhante foi consultada no banco de dados da Cochrane Library e nenhum registro foi encontrado.

Os descritores usados para elaborar as estratégias de busca foram definidos pelos Medical Subjects Heading (MeSH), produzidos pela National Library of Medicine dos Estados Unidos da América, para publicações em inglês e pelo DeCS: Descritores em Saúde para publicações em português. Os descritores selecionados foram: cystic fibrosis; constipation; defecation; fecal impaction – em inglês; e fibrose cística; constipação; defecação; impactação fecal – em português.

A estratégia de busca no portal de pesquisa PubMed está descrita no quadro 1. A estratégia de busca foi adaptada a cada um dos bancos de dados incluídos na pesquisa (material suplementar anexo 1), não houve limitação de período para a busca do artigo.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de FC e estudos que relataram prevalência/incidência de constipação em pacientes de todas as faixas etárias descritas na literatura. A busca dos artigos foi feita de 22 a 25 de outubro de 2018. Foram identificados 1.118 artigos. A seleção dos artigos identificados no banco de dados foi feita em quatro etapas e pode ser vista em detalhes na figura 1.

Na etapa inicial, a identificação do artigo foi feita através de pesquisas que combinavam o descritor e os operadores booleanos nas bases de dados selecionadas com posterior identificação e exclusão de artigos duplicados/triplicados/quadriplicados. A remoção inicial de artigos duplicados foi feita via EndNote Web, um software gerenciador de referências.

Na etapa de seleção, os artigos foram excluídos pelo título e/ou resumo, com base nos critérios de inclusão mencionados. Os títulos e resumos foram lidos por dois avaliadores que decidiram pela inclusão daqueles com base em critérios previamente definidos.

Cada avaliador optou independentemente por “inclusão” ou “exclusão” e os resultados discrepantes foram avaliados por consenso posterior entre os avaliadores.

Na terceira etapa, os artigos considerados elegíveis foram selecionados para leitura completa e posterior refinamento da seleção. Na última etapa, foram incluídos oito artigos para a revisão sistemática.

Resultados

O número de estudos avaliados em todas as etapas da revisão é mostrado no fluxograma da figura 2.
**Discussão**

Dados sobre prevalência de constipação em pacientes com FC foram compilados em oito publicações científicas. Entretanto, apenas dois desses artigos,12,14 determinaram a prevalência da constipação como objetivo principal. Nos outros estudos, a frequência da constipação foi coletada juntamente com a prevalência de outras manifestações gastrointestinais. Os sintomas abdominais foram identificados em coortes, inclusive adultos e crianças com FC, e também foram investigados em grupos específicos de pacientes com FC, como aqueles com história de DIOS e ileo meconial. Nos relatos que avaliaram diferentes queixas gastrointestinais, a constipação foi considerada relevante principalmente para seus principais diagnósticos diferenciais: manifestações intestinais obstrutivas: DIOS e impactação fecal aguda.12,15-21

Atualmente, uma alta taxa de condições abdominais graves em pacientes com FC decorrentes de insuficiência pancreática é evitada e contornada pela adequação da terapia de reposição enzimática. Além disso, uma melhor atenção ao suporte nutricional e maior capacidade de controlar a progressão da doença pulmonar contribuem para a redução de complicações abdominais. Portanto, o cenário atual do tratamento de pacientes com FC indica a necessidade de estudar comorbidades que interfiram negativamente na qualidade de vida dos pacientes.

Nesta revisão, a maioria dos estudos avaliados avaliou a prevalência de manifestações gastrointestinais sintomáticas na FC. Não identificamos estudos clínicos maiores e/ou multicéntricos ou ensaios clínicos com o objetivo principal de abordar sistematicamente a constipação.

Os especialistas da ESPGHAN definiram condições específicas de consenso para o diagnóstico de constipação em pacientes pediáticos com FC em 201012 e apenas duas das seis publicações elegíveis publicadas posteriormente à definição da ESPGHAN declararam seguir as recomendações das diretrizes.18,20 Um artigo, o mais recente nesta seleção,20 definiu a constipação de acordo com a Cystic Fibrosis Foundation (CFF) como a presença de um grande volume de fezes espessas retidas no cólon. Os achados das publicações elegíveis sobre a prevalência de constipação em pacientes com FC variaram amplamente entre 10% e 57%. As causas relevantes dessa divergência devem ser devidas a diferentes definições adotadas, objetivos divergentes e critérios de elegibilidade variados para incluir os casos.14-21

Os critérios diagnósticos devem ser claramente definidos nos estudos de prevalência.22 A constipação, como entidade nosológica, é definida pela presença de manifestações clínicas.23 No entanto, entre a definição proposta de sintomas necessários para diagnosticar a constipação, nenhuma definição ou conjunto de critérios proposto é abrangente o suficiente para identificar todos os pacientes que sofrem dessa condição na prática clínica. A falta de uma definição consensual e abrangente prejudica não apenas a prática clínica, mas também conclusões ou comparações epidemiológicas e, principalmente, a inclusão de indivíduos em estudos clínicos. Em pacientes com FC, as manifestações clínicas da constipação são pouco descritas. Em geral, a constipação nesses pacientes é referida como a base etiológica da dor abdominal. Enquanto a ESPGHAN definiu um conjunto de critérios clínicos, Littlewood24 descreveu a dor abdominal como um indicativo de retenção fecal colônica crônica, reconhecível em radiografias abdominais, e, fundamentalmente, de acordo com a CFF, a constipação é definida pela presença de grandes volumes de fezes volumosas retidas nas cólons, mesmo em pacientes cujos movimentos intestinais são diários.25

Como a constipação descomplicada parece ser muito comum em pacientes com FC e como existe uma suposta associação de constipação e DIOS, bem como com impactação fecal sintomática aguda, é essencial o uso unânime de definições consensuais.

Dois dos artigos incluídos nesta revisão sistemática abordaram a prevalência da constipação a fim de identificar circunstâncias desencadeadas dessa condição.17,21 Ooi et al.17 registraram a frequência da constipação de acordo com a temperatura nas estações do ano. Uma análise retros-
| Autor (ano) | Tipo de estudo | Objetivo do estudo | Local | População | Faixa etária | Critérios Diagnósticos | Amostra (N/ constipados) | Prevalência de constipação |
|------------|----------------|-------------------|-------|-----------|-------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Rubinstein et al. (1986) | Estudo retrospectivo | Determinar a prevalência de constipação e íleo meconial | Children’s Hospital, Stanford, EUA | Pacientes com FC em tratamento | 0 a > 30 anos | Julgamento clínico | 168 / 54 | 32% |
| Baker et al. (2005) | Estudo prospectivo multicêntrico | Avaliar a relação entre a terapia enzimática pancreática e os resultados clínicos: crescimento, dor abdominal, constipação, flatulência e evacuações em pacientes com FC | 33 locais credenciados pela Cystic Fibrosis Foundation | Pacientes com FC | > 4 sem. a > 14 anos | Relato do(a) paciente | 1.074 / 616 | 57% |
| van der Doef et al. (2010) | Estudo retrospectivo multicêntrico | Determinar se a prevalência de DIOS e constipação pode estar relacionada a temperatura ambiente e ao volume da precipitação fluvial | University Medical Center Utrecht, Holanda | Pacientes pediátricos em tratamento | ≤ 18 anos | ESPGHAN, 2010 | 230 / 107 | 47% |
| Ooi et al. (2016) | Estudo retrospectivo | Determinar se a prevalência de DIOS e constipação pode estar relacionada a temperatura ambiente e ao volume da precipitação fluvial | Sydney Children’s Hospital, Austrália | Pacientes pediátricos em tratamento | ≤ 18 anos | ESPGHAN, 2010 | 241 / 30 | 13% |
| Fraquelli et al. (2016) | Estudo prospectivo | Avaliar a frequência dos sinais de ultrassom no intestino de pacientes com FC, independentemente da presença de sintomas gastrointestinais e da correlação desses sinais com sintomas clínicos e genótipo do CFTR | Centro de Referência do Ospedale Maggiore Policlinico, Milão, Itália | Pacientes ambulatoriais | 10 a 22 anos | Relato do paciente | 70 / 11 | 16% |
| Munck et al. (2016) | Estudo observacional longitudinal prospectivo | Avaliar manifestações clínicas de DIOS (completes e incompletas) | 27 hospitais universitários em 10 países (9 países europeus e Israel) | Pacientes adultos e pediátricos admitidos por DIOS | 6 a 24 anos | Relato do paciente | 109 / 44 | 40% |
| Santos et al. (2018) | Estudo transversal analítico | Descrever o fenótipo clínico de crianças e adolescentes com FC e avaliar o papel da insuficiência pancreática e tríagem neonatal no diagnóstico | Centro de Referência Pediátrica, Brasília, Brasil | Pacientes pediátricos em tratamento | ≤ 18 anos | Relato do paciente | 77 / 26 | 34% |
| Mentessidou et al. (2018) | Estudo comparativo retrospectivo | Investigou a incidência de sequela de obstrução a longo prazo [constipação, DIOS e crescimento] em pacientes com FC submetidos a cirurgia para íleo meconial no período neonatal | Aghia Sophia Children’s Hospital, Grécia | Pacientes com FC operados por íleo meconial | 0 a 26 anos | Episódios de impactação fecal gradual crônica do cólon (de acordo com a CFF) | 49 / 5 | 10% |

DIOS, síndrome de obstrução intestinal distal; FC, fibrose cística; CFTR, cystic fibrosis trans membrane conductance regulator; ESPGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.
pectiva que incluiu 12 anos revelou que as hospitalizações de pacientes com FC por constipação eram significativamente mais frequentes em períodos com temperaturas elevadas. A constipação ocorreu mais frequentemente durante as estações com temperatura média de 27,9 °C (desvio-padrão 6,3) em comparação com a estação com temperatura média de 24,0 °C (4,1); p < 0,0001). Isso indica que a fisiopatologia da constipação em pacientes com FC está associada à desidratação, o que supostamente leva a um espressionamento adicional do muco secretado pelas glândulas colônicas. Além disso, um seguimento de 15 anos de pacientes submetidos à cirurgia no período neonatal revelou uma associação entre constipação e história de ileo meconial (IM) (p = 0,038). Pacientes com história prévia de IM exigem mais frequentemente tratamento médico para constipação.21

De acordo com Littlewood,22 além da história e do exame físico, a radiografia abdominal seria útil não apenas para o diagnóstico, mas também na avaliação do resultado terapêutico. As definições da ESPGHAN11 e CFF12 concordam com a presença excessiva de retenção fecal no intestino grosso, mas uma radiografia abdominal simples para diagnóstico e gerenciar constipação e retenção fecal não é uma recomendação consensual entre os autores. Van der Doef et al.13 avaliaram uma série de 214 pacientes com FC, identificaram 47% de constipados. Desses pacientes, 106 foram submetidos a radiografias abdominais, mas, segundo os autores, o estudo não foi muito útil para prosseguir com o tratamento, por apresentar altas taxas de variabilidade inter e intraobservador para os escores de Barr e Leech, que medem qualitativamente a retenção fecal. Além disso, esse procedimento deve ser evitado na medida do possível, pela exposição à radiação. Estudos em pacientes com constipação funcional (CF) apresentam pouca correlação entre sintomas clínicos e impactação fecal (IF) observados nas radiografias abdominais.26–28 Na CF há evidências de que imagens radiográficas indicando IF ocorrem com frequência semelhante em crianças com constipação clínica e em crianças assintomáticas.27,28

Consideramos que a definição oportuna proposta pelos especialistas da ESPGHAN15 se tornaria mais prática com a adição da Bristol Escala16 e/ou um escóre/critério para quantificar os sintomas aliviados por laxantes. A prevalência de constipação em pacientes com FC ainda merece mais estudos que considerem a definição proposta em 2010.12 A partir da correta identificação de pacientes constipados, estudos clínicos randomizados devem ser conduzidos para determinar de forma consistente as associações, melhorar o manejo da constipação e a qualidade de vida de pacientes com FC (tabela 1).

Financiamento

MAS recebeu bolsa de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Código Financeiro 001.

Conflitos de interesse

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.
18. Fraquelli M, Baccarin A, Corti F, Conti CB, Russo MC, Valle SD, et al. Bowel ultrasound imaging in patients with cystic fibrosis: relationship with clinical symptoms and CFTR genotype. Digest Liver Dis. 2016;48:271–6.

19. Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, et al. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: associated factors and outcome. J Cyst Fibros. 2016;15:531–9.

20. Santos AL, Santos HM, Nogueira MB, Távora HT, Cunha ML, Seixas RB, et al. Cystic fibrosis: clinical phenotypes in children and adolescents. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018;21:306–14.

21. Mentessidou A, Loukou I, Kampouroglou G, Livani A, Georgopoulos I, Mirilas P. Long-term intestinal obstruction sequelae and growth in children with cystic fibrosis operated for meconium ileus: expectancies and surprises. J Pediatr Surg. 2018;53:1504–8.

22. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. PLoS Med. 2007;4:e297.

23. Maffei HVL, Morais MB. Proposals to approximate the pediatric Rome constipation criteria to everyday practice. Arq Gastroenterol. 2018;55:556–60.

24. Littlewood JM. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis. J R Soc Med. 1992;85:513–9.

25. Cystic Fibrosis Foundation. Use the right gastrointestinal medications taking the right medications not only helps you meet your nutrition goals but also it prevents you from harming your health. [cited 16 Feb 2019]. Available from: cff.org/Life-With-CF/Daily-Life/Fitness-and-Nutrition/Nutrition/Taking-Care-of-Your-Digestive-System/Use-the-Right-Gastrointestinal-Medications/.

26. Beinvolg B, Sabharwal S, McSweeney M, Nurko S. Are we using abdominal radiographs appropriately in the management of pediatric constipation? J Pediatr. 2017;191:179–83.

27. Reuchlin-Vroklage LM, Bierma-Zeinstra S, Benninga MA, Berger MY. Diagnostic value of abdominal radiography in constipated children: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:671–8.

28. Berger MY, Tabbers MM, Kurver MJ, Boluyt N, Benninga MA. Value of abdominal radiography, colonic transit time, and rectal ultrasound scanning in the diagnosis of idiopathic constipation in children: a systematic review. J Pediatr. 2012;161:44–50.

29. O’Donnell L, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. BMJ. 1990;300:439–40.