



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARIA LIDIANE LAVOR LANDIM

**SOBRECRESCEMENTO BACTERIANO NO INTESTINO DELGADO EM
CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Campinas
2024

MARIA LIDIANE LAVOR LANDIM

**SOBRECRESCEMENTO BACTERIANO NO INTESTINO DELGADO EM
CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra
em Ciências, na área de Saúde da Criança e
do Adolescente.

ORIENTADOR: Prof Dr José Dirceu Ribeiro

CO-ORIENTADORA: Profa Dra Maria de Fátima Côrrea Pimenta Servidoni

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNO MARIA LIDIANE LAVOR LANDIM, E ORIENTADO
PELO PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO.

Campinas

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

L234s Landim, Maria Lidiane Lavor, 1989-
Sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado em crianças com fibrose
cística : revisão sistemática / Maria Lidiane Lavor Landim. – Campinas, SP :
[s.n.], 2024.

Orientador: José Dirceu Ribeiro.
Coorientador: Maria de Fatima Correa Pimenta Servidoni.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fibrose cística. 2. Disbiose. 3. Intestino delgado. I. Ribeiro, José Dirceu,
1952-. II. Servidoni, Maria de Fátima Correa Pimenta, 1961-. III. Universidade
Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Small intestinal bacterial overgrowth in children with cystic fibrosis :
a systematic review

Palavras-chave em inglês:

Cystic fibrosis

Dysbiosis

Intestine, Small

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Elizete Aparecida Lomazi

Natascha Silva Sandy

Gabriel Hessel

Data de defesa: 31-07-2024

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0007-0284-0424>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/6473317503645338>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

NOME DO ALUNO – MARIA LIDIANE LAVOR LANDIM

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

COORIENTADOR: Profa. Dra. MARIA DE FÁTIMA CORREA PIMENTA SERVIDONI

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. ELIZETE APARECIDA LOMAZI

2. PROFA. DRA. NATASCHA SILVA SANDY

3. PROF. DR. GABRIEL HESSEL

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 31/07/2024

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: Apesar de ser uma condição frequente em pacientes com Fibrose Cística (FC), o sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) tem seu papel pouco compreendido na evolução da doença hepática, absorção de gordura e distúrbios alimentares nesses pacientes.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática do diagnóstico de SIBO pelo teste respiratório em crianças com FC. Avaliar seu papel na doença hepática, absorção de gordura e distúrbios alimentares nesses pacientes.

Métodos: Realizamos pesquisa no PubMed, Cochrane Library, Embase, LILACS, MEDLINE, OpenGray, medRxiv, Google scholar e CAPES (teses e dissertações) com última atualização em 20 de maio de 2024. Selecionamos estudos que avaliavam SIBO em crianças com FC. A nossa estratégia de busca identificou 279 estudos. Após a avaliação de títulos e resumos, foram selecionados 36 estudos para leitura de texto completo. Vinte e sete registros foram excluídos após essa fase, sendo incluídos nove estudos envolvendo pelo menos 206 crianças com diagnóstico de FC nesta revisão sistemática.

Resultados: O diagnóstico de SIBO foi realizado em todos os nove estudos pelo teste respiratório (TR) de hidrogênio (H₂) expirado e cinco estudos associaram a avaliação de metano expirado (CH₄). Todos os pacientes realizaram o teste em jejum, sendo colhida uma amostra basal antes da ingestão do substrato (glicose ou lactulose), com valor variando de 7 a 20ppm. Houve grande variabilidade entre os tempos de coleta das amostras respiratórias, sendo o protocolo mais utilizado nos tempos 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos. Não houve uniformidade quanto aos critérios de positividade utilizados. Não houve diferença significativa entre aumento de AST, ALT, GGT com TR positivo. Os estudos foram discordantes em comprovar associação de TR positivo para SIBO e baixo peso/IMC ou uso de antibiótico. SIBO foi associado a insuficiência pancreática, esteatorreia e má absorção de carboidratos. Antibioticoterapia oral administrada em pacientes com FC e SIBO resultou em aumento de digestão e absorção de gordura. Hiporexia foi o único sintoma estatisticamente significativo associado a TR positivo.

Discussão: Os TR para diagnóstico de SIBO não apresentam protocolos bem definidos, dificultando a análise em conjunto de pacientes de diferentes serviços. A melhor medida de avaliação do SIBO em crianças com FC ainda não está bem estabelecida, mas medição associada de H₂ e CH₄ pode ser necessária. SIBO foi mais prevalente em pacientes com a insuficiência pancreática, esteatorreia e má absorção de carboidratos, evoluindo com consequente dificuldade de ganho de peso e falha de crescimento.

Conclusão: Os estudos de prevalência são baseados em testes que não são comparáveis, dificultando conclusões sobre o real papel dessa condição no manejo de pacientes com FC. Adicionalmente, entendemos que é necessária uma padronização dos TR para comparação entre dados de amostras diferentes.

Palavras-chave: Fibrose Cística; Disbiose; Intestino delgado

ABSTRACT

Introduction: Despite being a common condition in patients with cystic fibrosis (CF), small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) has a poorly understood role in the progression of liver disease, fat absorption, and eating disorders in these patients.

Objective: We performed a systematic review of SIBO in children with CF to summarize the methods used in diagnostic breath tests (BTs) and investigate the role of SIBO in liver disease, fat absorption, and eating disorders in children with CF.

Methodology: We searched Pubmed, Cochrane Library, Embase, LILACS, MEDLINE, OpenGray, medRxiv, Google scholar and CAPES (theses and dissertations) up to 20 March 2024. We selected studies that assessed SIBO in children with CF. Our search strategy identified 279 studies. After the titles and abstracts were screened, 36 studies were selected for full text review. Twenty-seven records were excluded; nine studies involving 206 children diagnosed with CF were included in this systematic review.

Results: The diagnosis of SIBO was made in all nine studies by the hydrogen (H₂) breath test (BT) and in five studies by the assessment of exhaled methane (CH₄). All patients underwent the test in the fasting state, with a baseline sample taken before ingestion of the substrate (glucose or lactulose), with values ranging from 7 to 20 ppm. There was great variability in the timing of breath sampling, with the most commonly used protocol being at 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutes. There was no consistency in the positivity criteria used. There was no significant difference between elevated AST, ALT, GGT with positive RT. Studies were inconsistent in demonstrating an association between positive BT for SIBO and low weight/BMI or antibiotic use. SIBO was associated with pancreatic insufficiency, steatorrhea, and carbohydrate malabsorption. Oral antibiotic therapy in patients with CF and SIBO resulted in increased digestion and absorption of fat. Hyporexia was the only symptom statistically significantly associated with a positive BT.

Discussion: Breath tests for the diagnosis of SIBO do not have well-defined protocols, making it difficult to analyze patients from different centers together. The best measure to assess SIBO in children with CF is not yet well established, but associated measurement of H₂ and CH₄ may be necessary. SIBO was more common in patients with pancreatic insufficiency, steatorrhea, and carbohydrate malabsorption, and progressed with associated difficulty in weight gain and growth failure.

Conclusion: Prevalence studies are based on tests that are not comparable, making it difficult to draw conclusions about the real role of this condition in the management of patients with CF. In addition, we know that standardization of BT is necessary to compare data from different samples.

Keywords: Cystic Fibrosis; Dysbiosis; Small bowel.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação individual da qualidade dos estudos pela ferramenta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)

Tabela 2 – Características dos estudos e metodologia da realização dos testes respiratórios em crianças com Fibrose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. MÉTODOS	12
3. RESULTADOS	16
4. DISCUSSÃO	20
5. CONCLUSÕES	22

1. INTRODUÇÃO

O sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) é uma desordem caracterizada por aumento excessivo de microorganismos no intestino delgado (1). Em crianças, pode manifestar-se como distensão e dor abdominal crônica associada ou não à diarreia (2,3).

O diagnóstico de SIBO pode ser definido através da cultura de aspirado jejunal evidenciando um número maior que 10^3 bactérias/ml de suco jejunal ou por métodos não invasivos, por testes respiratórios (TR) (4). O TR com avaliação de hidrogênio (H_2) expirado é o método diagnóstico mais utilizado na avaliação de SIBO, mas nos pacientes com Fibrose Cística (FC) pode ser necessária a avaliação conjunta com metano (CH_4) expirado (5,6). Bactérias colônicas produtoras de metano são mais frequentes em intestinos de FC (2) podendo resultar num teste de H_2 expirado falsamente negativo (7).

Algumas condições como terapia com supressão ácida, alterações da permeabilidade, motilidade ou da anatomia gastrointestinal (ressecções cirúrgicas secundárias a obstrução intestinal) podem predispor ao surgimento de SIBO (3,6,8) e estar presentes em crianças com FC, favorecendo o desenvolvimento de SIBO nessa população.

A Fibrose Cística (FC) é uma desordem autossômica recessiva que afeta primariamente órgãos dos sistemas digestório e respiratório. Com manifestações clínicas secundárias a ausência ou diminuição da função de uma proteína de membrana (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator – CFTR), que funciona como um canal de íons Cloreto e bicarbonato (9).

Até a primeira década deste século, o tratamento da FC era voltado para as consequências do defeito básico da CFTR nos órgãos e sistemas. Estamos iniciando uma nova era com os moduladores da CFTR, que são moléculas capazes de melhorar a função da proteína CFTR (10). Esses compostos transformaram a vida e o prognóstico de pacientes com FC, mas estudos observacionais têm mostrado que o efeito dos moduladores nos sintomas gastrointestinais é inferior em comparação aos resultados na doença pulmonar (11).

As manifestações gastrintestinais de pacientes com FC são variadas, sendo frequente a presença de doença do refluxo gastroesofágico. Pacientes com doença exócrina persistente podem apresentar pancreatite aguda. Intussuscepção intestinal, síndrome de oclusão intestinal distal (DIOS), mucocoele apendicular, sobrecrecimento bacteriano de intestino delgado e colite por *Clostridium difficile* devem fazer parte do diagnóstico diferencial de dor abdominal nesses pacientes (4,12). O sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) do paciente com FC é uma condição pouco estudada.

A frequência relatada de SIBO em pacientes com FC varia de 30-50%, agravando a má absorção de gordura e carboidratos com consequente perda de peso (13). Esse diagnóstico deve ser considerado sempre que sintomas

gastrointestinais como dor e/ou distensão abdominal e esteatorreia persistem apesar de dose otimizada de enzimas pancreáticas (14).

Apesar da alta prevalência de SIBO em crianças com FC, seu papel no manejo das desordens hepáticas, absorção de gordura, carências nutricionais e distúrbios alimentares permanece pouco compreendido. Poucos estudos foram publicados nas últimas décadas sobre o papel do SIBO na FC em crianças. Esta revisão sistemática tem como objetivo fornecer uma síntese do estado de conhecimento referente ao diagnóstico de SIBO pelo teste respiratório em crianças com FC e avaliar seu papel na doença hepática, absorção de gordura e distúrbios alimentares nesses pacientes, além de identificar futuras prioridades de investigação relativas ao diagnóstico do SIBO nas crianças com FC.

2. MÉTODOS

Foi elaborada de acordo com os Itens de Relatório Preferenciais para uma Revisão Sistemática do Ministério da Saúde (15) e documentada na Figura 1 de acordo com o PRISMA (Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis). O protocolo desta revisão foi registrado no Banco de Dados de Registro Prospectivo de Revisões Sistemáticas (CRD42024503593).

Fontes de dados e estratégia de pesquisa

Baseamos nossa busca nas seguintes bases de dados: Pubmed, Pubmed PMC, BVS/BIREME, EBSCOhost, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, ProQuest, Epistemonikos. Usamos a estratégia de busca: (Child OR Adolescent) AND "Cystic Fibrosis" AND ("small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)" OR "small intestinal bacterial overgrowth" OR "Bacterial overgrowth" OR "contaminated small bowel syndrome" OR "SBBO (small bowel bacterial overgrowth)" OR "SIBO" OR "SIBO syndrome" OR "small bowel bacterial overgrowth syndrome" OR "small bowel intestinal overgrowth" OR "small intestinal bacterial overgrowth" OR "small intestinal bacterial over-growth" OR "small intestinal bacterial overgrowth syndrome" OR "small intestinal bowel overgrowth" OR "small intestinal overgrowth" OR "small intestine bacterial overgrowth" OR "upper gut bacterial overgrowth"). As pesquisas foram atualizadas em 20/05/2024. Verificamos as listas de referências para inclusão adicional de artigos e nenhum novo artigo foi adicionado.

Elegibilidade e seleção de estudos

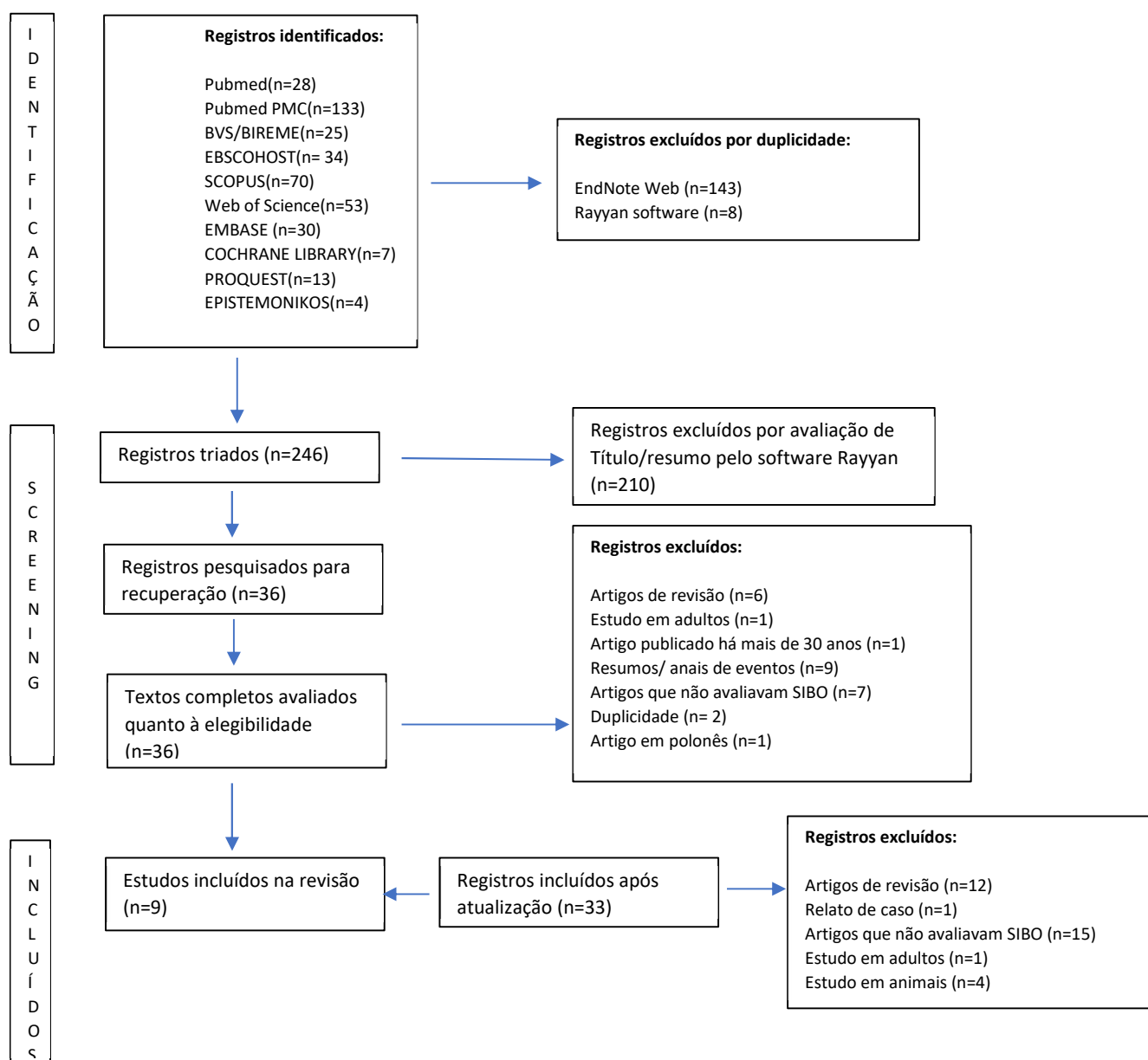
Selecionamos os estudos que atenderam os seguintes critérios: (1) participantes: crianças e adolescentes com diagnóstico de FC; (2) Intervenção: avaliação da presença de SIBO pelo teste respiratório do hidrogênio expirado; (3) Controle: pacientes sem SIBO; e (4) desfecho: papel do SIBO no manejo dos distúrbios alimentares, absorção de gordura, doença hepática e uso de medicações. Foram excluídos artigos de revisão, publicações há mais de 30 anos estudos em animais,

anais ou resumos apresentados em eventos, estudos clínicos com população adulta e relatos de casos. Houve restrição de idioma em um artigo escrito em polonês.

Dois investigadores (MF e ML) triaram independentemente os estudos selecionados pelo título e resumo através do software Rayyan®. Quando os dados eram insuficientes para avaliação apenas pelo título/resumo, os artigos completos puderam ser recuperados e avaliados. Após essa etapa, um terceiro revisor (JD) avaliou e resolveu as discordâncias entre os dois primeiros avaliadores.

Após a revisão dos textos completos dos artigos, foram selecionados definitivamente aqueles que preenchiam os critérios de inclusão.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis)



Extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos individualmente

Foram extraídos dados dos artigos selecionados por um revisor (ML) e avaliados posteriormente por outro (JD). Os dados extraídos foram: ano de publicação, país de estudo, população e amostra, diagnóstico de SIBO pelo teste respiratório por hidrogênio expirado (valor basal, tempo de coleta, dose do substrato utilizado, critério de positividade, medicações em uso durante realização), prevalência de SIBO e sua associação com doença hepática, deficiência nutricional/ absorção de gordura, distúrbios alimentares e uso de antibiótico. Os desacordos na etapa de extração de dados foram resolvidos por consenso.

Dois pesquisadores (ML e MF) avaliaram a qualidade da metodologia de cada estudo individualmente (Tabela 2) usando a ferramenta de Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão Diagnóstica 2 (QUADAS-2). O QUADAS-2 é uma ferramenta que avalia o risco de viés do estudo em quatro domínios: seleção de pacientes, teste índice, padrão de referência, fluxo e tempo (16).

Resumo da avaliação

Como medidas de acurácia, foram utilizadas sensibilidade e especificidade. O valor de p foi avaliado para definir se a associação entre duas variáveis pode ser resultado do acaso ou inferido a população.

Síntese dos resultados

Os estudos originais incluídos na revisão sistemática não contêm dados quantitativos convergentes, impossibilitando a realização de uma metanálise.

Tabela 1 – Avaliação individual da qualidade dos estudos pela ferramenta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)

Item		Lewind on et al, 1998	Frid ge et al, 200 7	Infan te et al, 2008	Schneid er et al, 2009	Lisows ka et al, 2009	Lisows ka et al, 2010	Lisowsk a et al, 2011	Furn ari et al, 2018	Gab el et al, 202 2
Domínio 1: Seleção de pacient es	Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes selecionados?	S	S	S	I	S	S	S	S	S
	Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes selecionados?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	O estudo evitou exclusões inadequadas?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	A seleção de pacientes poderia ter introduzido viés?	B	B	B	I	B	B	B	B	B
	Aplicabilidade: Há dúvidas de que os pacientes incluídos e os parâmetros não correspondem à pergunta de revisão?	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Domínio 2: Teste índice	Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Se um limite de magnitude (cut-off) foi usado, ele foi pré-especificado?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	A conduta ou interpretação do teste índice pode ter introduzido viés?	B	B	B	B	B	B	B	B	B
	Aplicabilidade: Há preocupações de que o teste índice, sua conduta ou interpretação difere da questão da revisão?	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Domínio 3: Padrão de referênc ia	É provável que o padrão de referência classifique corretamente a condição-alvo?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste de índice?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	O padrão de referência, sua conduta ou sua interpretação poderiam ter introduzido viés?	B	B	B	B	B	B	B	B	B
	Aplicabilidade: Há preocupação de que a condição-alvo definida pelo padrão de referência não corresponda à pergunta da revisão?	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Domínio 4: Fluxo e tempo	Houve um intervalo apropriado entre o(s) teste(s) de índice e o padrão de referência?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	S	N	S	S	N	I	S	S	S
	Todos os pacientes foram incluídos na análise?	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	O fluxo do paciente poderia ter introduzido viés?	B	A	B	B	A	I	B	B	B

Abreviações: S: Sim; N: Não; I: Incerto; B: Baixo risco de viés; A: Alto risco de viés; I: Risco de viés incerto

3. RESULTADOS

A nossa estratégia de busca identificou 279 estudos. Após a avaliação de títulos e resumos pela plataforma Rayyan® por dois avaliadores, foram selecionados 36 estudos para leitura de texto completo. Vinte e sete registros foram excluídos após essa fase por representarem artigos de revisão (n=6), estudo clínico em adultos (n=1), publicado há mais de 30 anos (n=1), resumos/ anais de eventos (n=9), artigos que não avaliavam SIBO (n=7), em duplicidade (n= 2), publicado em polonês (n=1) (figura 1).

Pesquisa no Google Acadêmico e literatura cinzenta (Google scholar e CAPES - teses e dissertações) não acrescentou estudos à lista de referências. Nenhum estudo foi publicado pelo nosso grupo de autores. Assim, um total de nove estudos envolvendo minimamente 206 crianças com diagnóstico de FC foram incluídos na revisão sistemática.

Características dos estudos

A Tabela 1 resume as características dos 9 estudos incluídos. Seis foram realizados na Europa: três na Polônia (6,17,18) e um na Itália (8), Espanha (19) e Alemanha (20), dois nos Estados Unidos (3, 13) e um na Austrália (21). Os artigos foram publicados entre os anos de 1998 a 2022. A amostra de crianças com FC variou de 10 a 79 participantes. Os estudos incluíram crianças de todas as faixas etárias, desde lactentes com 5 meses de idade até adolescentes (13 a 18 anos de idade). Dos que incluíram população adulta, dois não estratificaram as faixas etárias (12,16). Fridge et al (2007) avaliaram 18 crianças com FC menores que 16 anos e Furnari et al (2018) avaliaram 32 com idade menor que 14 anos.

O diagnóstico de SIBO foi realizado em todos os nove estudos pelo teste respiratório de hidrogênio expirado e cinco estudos associaram a avaliação de metano expirado.

Autor, país, ano	FC (N)	Idade	Genótipos	FEV1 % (média)	IP	Prevalência de SIBO na FC	Doença hepática	Deficiência nutricional/ absorção de gordura	Uso de ATB
Lewindon et al. ²¹ , Australia, 1998	19	5 meses–9 anos	NA	NA	NA	32%	NA	Melhora má absorção de carboidratos (lactose/sucrose) pelo TR de hidrogênio expirado após tratamento SIBO	NA
Fridge et al. ³ , USA, 2007	25	6-46 anos (n =18 < 16 anos)	F508del/F508del (n=15)	>80 (n=15)	100%	14/25 (56%)	Aumento de AST, ALT e GGT	Baixo IMC (<= p49)	AZT 3x/semana aumenta risco de SIBO
Infante et al. ¹⁹ , Spain, 2008	10	5-17 anos	NA	NA	NA	5/10 (50%)	NA	Esteatorreia e má absorção de açúcar por espectroscopia no infravermelho (FENIR) de amostra de fezes	NA
Schneider et al. ²⁰ , Germany, 2009	40	4-18 anos	Homozigoto F508del (n=13) Heterozigoto contendo F508 (n=19) Outros (n=8)	99,4	93%	27/40 (67.5%)	NA	Altas doses de enzima pancreática e percentil peso/idade	NA
Lisowska et al. ⁶ , Poland, 2009	62	5-17 anos	F508del/F508del (n = 32) F508del/CFTRdel2,3(21kB) (n = 4) F508del/R553X (n = 1) F508del/2143delT (n = 1) CFTRdel2,3(21kB)/CFTRdel2,3(21kB) (n=3) CFTRdel2,3(21kB)/2143delT (n = 1) F508del/mutação desconhecida (n = 12) Mutação desconhecida/desconhecida (n=6)	73	100%	37.10%	NA	NA	NA
Lisowska et al. ¹⁸ , Poland, 2010	25	5-16 anos	F508del/F508del (n =15) F508del/CFTRdel2,3(21kB) (n=1) F508del/R553X (n=1) F508del/2143delT (n=1) F508del/2183AAG (n=1) F508del/W1282X (n=1) 1717-1G-A/N1303K (n=1) F508del/mutação desconhecida (n=4)	88	100%	10/25 (40%)	NA	Sem diferença de peso	
Lisowska et al. ¹⁷ , Poland, 2011	26	12-32 anos	F508del/F508del (n=12) F508del/CFTRdel2,3(21kB) (n=2) F508del/R553X (n=1) CFTRdel2,3(21kB)/CFTRdel2,3(21kB)(n=2) F508del/2143delT (n=1) F508del/2183AA-G (n=1) F508del/W1282X (n=1) 1717-1G-A/N1303K (n=1) F508del/mutação desconhecida (n=4) Mutação desconhecida/desconhecida (n=1)	81,2	100%	100% dos pacientes com SIBO no estudo	NA	Digestão e absorção de gordura (TR de triglicerídeos marcados com ¹³ C) em uso de ATB	
Furnari et al. ⁸ , Italy, 2018	79	9.2 – 36.9 anos (n=32 < 14 anos)	NA	86	N 46 – 58,2%	25/79 (31.6%)	NA	Insuficiência pancreática e baixo IMC	NA
Gabel, et al. ¹³ , USA, 2022	42	12-51 anos	F508del/F508del (n = 42)	84,9	NA	71%	NA	IMC	SIBO não foi associado ao uso de azitromicina ou tobramicina inalada

Tabela 2 – Características dos estudos e metodologia da realização dos testes respiratórios em crianças com Fibrose Cística

Tabela 2 – Continuação

Autor, ano, país	Medicações em uso	Valor basal (ppm)	Teste respiratório				Critério positividade	
			Tempo de coleta (min)	Dose		Hidrogênio (H ₂)	Metano (CH ₄)	
Lewindon et al. ²¹ , Australia, 1998	Todas as crianças com FC estavam em uso de ATB para profilaxia ou tratamento	NA	A cada 30min por no mínimo 210min	Lactulose: 10ml + 100ml de água		Aumento >10ppm em duas amostras consecutivas (distância de 30min): "duplo pico"		
Fridge et al. ³ , USA, 2007	Sem uso de ATB por 30 dias; Mantidas tobramicina inalatória e AZT 3x/ sem	15	0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120, 150 (15 amostras)	Glicose: 1,5-2g/kg (máx 50-80g)		Elevação rápida de H ₂ >= 15ppm OU >= 10 da linha basal em qualquer tempo	Aumento de 2 vezes do valor basal	
Infante et al. ¹⁹ , Spain, 2008	Sem ATB por 30 dias	7	0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150	Glicose: 2g/kg (máx 80g)		Valor basal > 15 ou aumento > 10ppm do basal em qualquer tempo		
Schneider et al. ²⁰ , Germany, 2009	Medicações não suspensas	20	A cada 30min por 3h	Glicose: 1g/kg		Elevação de 20ppm do basal		
Lisowska et al. ⁶ , Poland, 2009	Sem uso de ATB por 6 semanas	NA	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	Glicose: 1,5g/kg (máx 75g)		Valor basal >= 20ppm ou elevação >= 12ppm da LB	Valor basal >= 10ppm ou elevação >= 6ppm da LB	
Lisowska et al. ¹⁸ , Poland, 2010	Sem uso de ATB por 6 semanas	NA	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	Glicose: 1,5g/kg (máx 75g)		Valor basal >= 20ppm ou elevação >= 12ppm da LB	Elevação >= 6ppm da LB	
Lisowska et al. ¹⁷ , Poland, 2011	Sem uso de ATB por 6 semanas	NA	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	Glicose: 1,5g/kg (máx 75g)		Elevação >= 20ppm da LB	Elevação >= 12ppm da LB	
Furnari et al. ⁸ , Italy, 2018	Sem uso de ATB por 30 dias;	12	A cada 15min por 2h	Glicose: 2g/kg (máx 50mg)		Elevação >= 10 da LB	Elevação >= 12 da linha basal em qualquer tempo	
Gabel, et al. ¹³ , USA, 2022	Sem ATB oral, inalatório ou EV, corticóides sistêmicos por 2 semanas	NA	0,15,30,45,60,90,120	Glicose: 1,75g/kg (máx 75g)		> 15ppm em jejum ou aumento >= 10 acima do jejum	>=10 ppm em jejum ou aumento >= 6 acima do jejum	

Abreviações: ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ATB: antibiótico; AZT: azitromicina; EV: endovenoso; FC: Fibrose Cística; GGT: gama-glutamyl transferase; IMC: índice de massa corporal; IP: insuficiência pancreática; LB: linha de base; NA: não avaliado; p: percentil; SIBO: Sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado; TR: Teste respiratório.

Teste respiratório para diagnóstico de SIBO na FC

Quanto ao uso de medicações para realização do teste respiratório, Fridge JL et al (2007), Furnari M et al (2018) e Lewindon PJ et al (1998) orientaram a suspensão de antibioticoterapia oral por 30 dias, excetuando tobramicina inalatória e azitromicina de uso três vezes na semana. Lisowska A et al (2009, 2010, 2022) usaram como critério de exclusão o uso de antibióticos até 6 semanas antes da realização do teste respiratório. Gabel ME et al (2022) realizaram os testes após a suspensão de antibiótico oral, endovenoso e inalatório, além de corticosteroides por 2 semanas. Todos os pacientes avaliados por Lewindon et al (1998) estavam em uso de antibiótico para profilaxia ou tratamento. Schneider AR et al (2002) não suspenderam nenhuma medicação em uso para realização dos testes.

Todos os pacientes realizaram o teste em jejum, sendo colhida uma amostra basal antes da ingestão do substrato. Esse valor variou de 7 a 20ppm e nenhum trabalho estabeleceu limite mínimo como critério para realização do teste.

Os estudos utilizaram glicose com dose variando de 1-2g/kg (dose máxima de 50-80g) como substrato e apenas Lewindon et al (1998) utilizaram lactulose na dose pré-estabelecida de 10ml. Apenas a dose de glicose como substrato da refeição de prova foi uniforme na maioria dos estudos.

Houve grande variabilidade entre os tempos de coleta das amostras respiratórias, sendo o protocolo mais utilizado nos tempos 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos por Lisowska A et al (2009, 2010, 2022) e Gabel ME et al (2022).

Na tabela 1, observamos que não houve uniformidade quanto aos critérios de positividade utilizados entre as amostras, variando inclusive entre estudos de um mesmo serviço.

Prevalência de SIBO

A prevalência de SIBO entre os pacientes com diagnóstico de FC variou de 31,6-71%, sendo superior aos pacientes sem diagnóstico de FC (7-20%).

Doença hepática

Fridge JL et al (2007) foram os únicos que avaliaram associação de aumento de AST, ALT, GGT com testes respiratórios positivos para SIBO em pacientes com FC, mas não houve diferença significativa entre os grupos.

Deficiência nutricional / absorção de gordura

Furnari M et al (2018) e Gabel ME (2022) encontraram associação positiva entre teste respiratório positivo para SIBO e baixo peso/IMC em crianças com FC, mas Lisowska et al (2010) não encontraram essa associação. SIBO foi ainda associado a insuficiência pancreática, esteatorreia e má absorção de carboidratos, através de testes respiratórios de H₂ expirado (má absorção de lactose/sucrose) e avaliação de amostra de fezes por espectroscopia no infravermelho (FENIR) por Infante Pina D et al (2008) e Lewindon PJ et al (1998).

Lisowska et al (2011) evidenciaram que antibioticoterapia oral administrada em pacientes com FC e SIBO em curso de exacerbação pulmonar resultou em aumento de digestão e absorção de gordura. Essa avaliação foi realizada por teste respiratório de triglicerídeos marcados com ^{13}C .

Distúrbios alimentares

Furnari M et al (2017) avaliaram sintomas através de questionário próprio com sete variáveis: diarreia, dor abdominal alta e baixa, distensão abdominal, flatulência, constipação e hiporexia. Os pacientes (com auxílio dos responsáveis em menores de 14 anos) pontuaram cada sintoma de 0 (nenhum sintoma) a 3 (sintoma forte). Hiporexia foi o único sintoma estatisticamente significante associado a teste respiratório positivo para SIBO.

Uso de antibiótico

O uso frequente de antibióticos está regularmente associado à presença de SIBO, mas os estudos foram discordantes em comprovar essa associação em crianças com FC. Fridge JL et al (2007) evidenciaram um aumento de risco de SIBO em pacientes que faziam uso de azitromicina três vezes por semana. Gabel ME et al (2022) não encontraram associação de uso contínuo de azitromicina ou tobramicina inalatória com SIBO.

Outros fatores de risco avaliados

Furnari M et al (2017) evidenciaram correlação positiva entre o uso de ipratrópio inalado e positividade do teste respiratório para SIBO enquanto Fridge JL et al (2007) não encontraram essa associação. Não foi encontrada associação de SIBO com uso de inibidor de bomba de prótons (13, 20), aumento de calprotectina fecal (18), gênero e diabetes mellitus (20). O uso diário de laxante (PEG 3350 ou docusato de sódio) foi associado a diminuição do risco de teste respiratório positivo (3). Pacientes com FC e SIBO não apresentaram tempo de trânsito intestinal maior que aqueles sem SIBO (21).

4. DISCUSSÃO

Os testes respiratórios para diagnóstico de SIBO, apesar de serem amplamente utilizados, não apresentam protocolos bem definidos, dificultando a análise em conjunto de pacientes de diferentes serviços. A padronização de um protocolo com orientações específicas de dieta e restrição medicamentosa pré-teste, dose de substrato, tempo de coleta das amostras e critérios de positividade possibilitaria a comparação dos resultados obtidos. A prevalência de SIBO entre os pacientes com FC variou de 31,6-71%.

O uso de antibióticos pode reduzir a sensibilidade do teste respiratório para diagnóstico de SIBO uma vez que faz parte do tratamento das comorbidades da FC (17). Schneider et al (2009), contudo, identificaram valores em jejum elevados no teste respiratório H₂ naqueles pacientes sem antibióticos (53%) e consideravelmente maior entre crianças em uso agudo (82%) e crônico (75%).

Alguns artigos desta revisão associaram mensuração de CH₄ e H₂ para o diagnóstico de SIBO pelo teste respiratório (3,6, 8,17,18) com uma medição de CH₄ levando ao diagnóstico em 16% (8) e 30,4% (6) dos pacientes com teste de H₂ negativo. A melhor medida de avaliação do SIBO em crianças com FC ainda não está bem estabelecida, mas medição isolada de H₂ pode reduzir o diagnóstico numa porcentagem de pacientes. Bactérias colônicas produtoras de metano são mais frequentes em intestinos de FC (2) podendo resultar num teste de hidrogênio expirado falsamente negativo (7).

Os mecanismos que relacionam SIBO a doença hepática (Doença hepática gordurosa não-alcóolica) ainda não estão bem esclarecidos, mas o aumento da permeabilidade intestinal com liberação de toxinas bacterianas na corrente sanguínea, desencadeando um estado inflamatório podem estar envolvidos (22, 23). Fridge JL et al (2007) foram os únicos que identificaram associação entre aumento de AST, ALT, GGT a testes respiratórios positivos para SIBO, mas não encontraram diferença significativa entre os grupos.

Nesta revisão, SIBO foi mais prevalente em pacientes com a insuficiência pancreática, esteatorreia e má absorção de carboidratos (8, 17, 19), evoluindo com consequente dificuldade de ganho de peso e falha de crescimento (8,13). Furnari et al (2018) encontraram uma correlação positiva entre IMC baixo e teste respiratório positivo independente da presença de insuficiência pancreática.

O papel da antibioticoterapia oral administrada em pacientes com FC e SIBO resultando em aumento de digestão e absorção de gordura (17) pode ser um fator preditor do papel do SIBO na esteatorreia e na piora da insuficiência pancreática nesses pacientes.

Os pacientes com FC têm um risco maior de desenvolver SIBO quando comparados com controles saudáveis. Os estudos de prevalência, contudo, são baseados em testes que não são comparáveis, cujos processos operacionais não consideram as necessidades terapêuticas dos pacientes com FC, dificultando conclusões sobre o real papel dessa condição no manejo de pacientes com FC.

Adicionalmente, entendemos que estudos ainda precisam ser realizados para definir o papel do SIBO nas alterações hepáticas, insuficiência pancreática e deficiência nutricional de pacientes com FC.

5. CONCLUSÕES

Concluimos que não houve uma padronização uniforme para o diagnóstico laboratorial de SIBO em pacientes com FC. Critérios precisam ser uniformizados para o diagnóstico e manejo do SIBO nesses pacientes.

Os estudos de prevalência são baseados em testes que não são comparáveis, dificultando conclusões sobre o real papel dessa condição no manejo de pacientes com FC. Adicionalmente, entendemos que estudos ainda precisam ser realizados para definir o papel do SIBO nas alterações hepáticas, insuficiência pancreática e deficiência nutricional de pacientes com FC, além da padronização dos testes respiratórios para comparação entre dados de amostras diferentes.

REFERÊNCIAS

1. Eamonn M. M. Quigley, Joseph A. Murray, and Mark Pimentel. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020; 159:1526–1532.
2. Avelar Rodriguez D, Ryan PM, Toro Monjaraz EM, Ramirez Mayans JA, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7.
3. Fridge JL, Conrad C, Gerson L, Castillo RO, Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;44(2):212-8.
4. Debray D, Mas E, Munck A, Gérardin M, Clouzeau H. Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. 2016; 23:12S5-S20.
5. Miazga A, Osiński M, Cichy W, Zaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Advances in Medical Sciences*. 2015;60(1):118-24.
6. Lisowska A, Wójtowicz J, Walkowiak J. Small intestine bacterial overgrowth is frequent in cystic fibrosis: combined hydrogen and methane measurements are required for its detection. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(4):631-4.
7. Broekaert IJ, Borrelli O, Dolinsek J, Martin-de-Carpi J, Mas E, Miele E, et al. An ESPGHAN Position Paper on the Use of Breath Testing in Paediatric Gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(1):123-137.
8. Furnari M, De Alessandri A, Bassi M, Haupt M, Savarino V, Minicucci L. The role of small intestinal bacterial overgrowth in cystic fibrosis: a randomized case-controlled clinical trial with rifaximin. *Gastroenterology*. 2018;152(5): S808.
9. Sarah SL, Update on Cystic Fibrosis in Pediatric Patients. *Current Gastroenterology Reports*. 2023; 25:308–315.
10. King JA, Nichols AL, Bentley S, Carr SB, Davies JC. An Update on CFTR Modulators as New Therapies for Cystic Fibrosis. *Paediatric Drugs*. 2022; 24(4):321-333.
11. Schwarzenberg SJ, Vu PT, Skalland M, Hoffman LR, Pope C, Gelfond D, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis: Report of promise-GI. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023; 22(2):282-289.
12. Marsh R, Gavillet H, Hanson L, Ng C, Mitchell-Whyte M, et al. Intestinal function and transit associate with gut microbiota dysbiosis in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2022; 21: 506–513.

13. Gabel ME, Wang H, Gelfond D, Roach C, Rowe SM, Clancy JP, et al. Changes in Glucose Breath Test in Cystic Fibrosis Patients Treated With 1 Month of Lumacaftor/Ivacaftor. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(1):42-7.
14. Ng C, Prayle AP. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Paediatrics and Health (United Kingdom)*. 2020;30(10):345-9.
15. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
16. Guerra, ENS; Santos, JA; Canto, GL. Análise do risco de viés de estudos de acurácia diagnóstica com a ferramenta QUADAS-2. In: CANTO, GL; STEFANI, CM; MASSIGNAN, C (org.). Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 8. Disponível em: <https://guiariscodetviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-8-analise-do-risco-de-vies-de-estudos-de-diagnostico-com-a-ferramenta-quadas-2/>. Acesso em: 18.05.2024.
17. Lisowska A, Pogorzelski A, Oracz G, Siuda K, Skorupa W, Rachel M, et al. Oral antibiotic therapy improves fat absorption in cystic fibrosis patients with small intestine bacterial overgrowth. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10(6):418-21.
18. Lisowska A, Madry E, Pogorzelski A, Szydlowski J, Radzikowski A, Walkowiak J. Small intestine bacterial overgrowth does not correspond to intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70(5):322-6.
19. Infante Pina D, Redecillas Ferreiro S, Torrent Vernetta A, Segarra Cantón O, Maldonado Smith M, Gartner Tizziano L, et al. Improvement of intestinal function in cystic fibrosis patients using probiotics. *Anales de Pediatría*. 2008;69(6):501-5.
20. Schneider AR, Klueber S, Posselt HG, Funk B, Murzynski L, Caspary WF, et al. Application of the glucose hydrogen breath test for the detection of bacterial overgrowth in patients with cystic fibrosis--a reliable method? *Dig Dis Sci*. 2009;54(8):1730-5.
21. Lewindon PJ, Robb TA, Moore DJ, Davidson GP, Martin AJ. Bowel dysfunction in cystic fibrosis: importance of breath testing. *Journal Paediatric Child Health*. 1998;34(1):79- 82.
22. Price, CE; O'Toolea, GA. The Gut-Lung Axis in Cystic Fibrosis. *Journal of Bacteriology*, 2021; 203 (20).
23. Kuang L, Zhou W, Jiang Y. Association of small intestinal bacterial overgrowth with nonalcoholic fatty liver disease in children: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Dec 2;16(12):e0260479.