

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE BRASILEIRA**

Erika Ruback Bertges

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO SUPERCRESCIMENTO
BACTERIANO DO INTESTINO DELGADO EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN: ESTUDO RETROSPECTIVO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA**

**Juiz de Fora
2020**

Erika Ruback Bertges

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO SUPERCRESCIMENTO
BACTERIANO DO INTESTINO DELGADO EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN: ESTUDO RETROSPECTIVO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração em Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Juiz de Fora

2020

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Bertges, Erika Ruback.

Prevalência e fatores associados ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado em pacientes com doença de Crohn: estudo retrospectivo em um centro de referência / Erika Ruback Bertges. -- 2020.

68 f. : il.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2020.

1. Doença inflamatória intestinal. 2. Doença de Crohn. 3. Supercrescimento bacteriano do intestino delgado. 4. Prevalência. 5. Fatores de risco. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca, orient. II. Título.

Erika Ruback Bertges

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO SUPERCRESCIMENTO
BACTERIANO DO INTESTINO DELGADO EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN: ESTUDO RETROSPECTIVO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração em Saúde Brasileira.

Aprovada em 18 de setembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Liliana Andrade Chebli
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Francisco Guilherme Cancela e Penna
Universidade Federal de Minas Gerais

Aos meus pais Luiz Carlos e Marina, meu marido Alexandre e minhas filhas Laura e Helena por todo amor, carinho e dedicação.

AGRADECIMENTOS

A Deus por minha vida, família e amigos.

Ao meu orientador e amigo, Dr. Júlio Chebli, pessoa inspiradora e iluminada, que soube me conduzir com sabedoria, paciência e leveza ao longo de todo o processo. Agradeço pela confiança, amizade, ensinamentos, profissionalismo e entusiasmo. Sem ele, não seria possível concretizar esse sonho.

Aos meus pais, Marina e Luiz Carlos, que me ensinaram desde cedo a importância do estudo e que sacrificaram muitos de seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus.

Ao Alexandre, companheiro de caminhada, porto seguro de todas as horas, um agradecimento ainda mais especial.

A Laura e Helena, minhas filhas, pelas quais me esforço diariamente para ser uma pessoa melhor - depois de um longo dia, é com vocês que quero estar.

Aos meus irmãos, Klaus e Ingrid, pelo apoio nos momentos mais difíceis.

A querida amiga Lili, exemplo que sigo, como mulher, mãe, médica, sempre pronta para me ajudar e estimular.

A minha grande amiga Maria Cristina, irmã que a vida me deu, presente em todos os momentos.

Aos professores, médicos e alunos que conheci ao longo da vida, e a todos os pacientes que um dia confiaram em meus cuidados - obrigada por me darem a oportunidade de aprender.

Aos familiares e amigos que não foram citados diretamente, mas que foram peças fundamentais na minha formação.

RESUMO

O supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SBID) parece ser comum em pacientes com doença de Crohn (DC). A taxa de SBID tem sido estimada entre 15 a 45% neste cenário. Entretanto, diferenças demográficas, socioeconômicas e dos fatores relacionados à doença podem existir entre as populações da América do Sul e da América do Norte ou da Europa que podem limitar a generalização destes achados, uma vez que os dados são derivados principalmente de estudos norte-americanos ou europeus. Dessa forma, objetivamos estudar a prevalência e os preditores de SBID em pacientes ambulatoriais com DC e, para tal, realizamos um estudo retrospectivo em que avaliamos os registros médicos eletrônicos de 110 pacientes com DC que haviam sido submetidos ao teste respiratório do hidrogênio e metano expirados para o diagnóstico de SBID, entre junho de 2011 e junho de 2016. Análise univariada foi realizada para investigar a potencial associação entre SBID e dados demográficos, relacionados à DC e marcadores sistêmicos de inflamação (proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação). Observamos que a prevalência de SBID foi elevada em pacientes com DC (30%). Os pacientes com e sem SBID foram comparáveis de acordo com os dados demográficos e de biomarcadores de inflamação sistêmica, bem como das características da DC, exceto pelo fenótipo estenosante, mais comum nos pacientes com DC e SBID (48.5% vs. 19.5%, $p=0,002$). A partir desses achados, concluímos que em pacientes brasileiros com DC, SBID é uma condição altamente prevalente. O fenótipo estenosante demonstrou forte associação com o SBID. O planejamento de um *screening* individualizado seguido por tratamento apropriado para SBID deve ser incluído como parte da melhoria na qualidade de cuidados a ser oferecida para os pacientes com DC.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal. Doença de Crohn. Supercrescimento bacteriano do intestino delgado. Prevalência. Fatores de risco.

ABSTRACT

Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) appears to be common in patients with Crohn's disease (CD). The rate of SIBO has been estimated at 15 a 45% in this setting. However, different demographic, socioeconomic, and disease-related factors may exist between South American and North American or European populations that may limit the generalization of these findings, as the data are mainly derived from North American or European studies. We studied the prevalence and predictors of SIBO in CD outpatients. In this retrospective study, between June 2011 and June 2016, the medical records of 110 CD patients were assessed for presence of SIBO using the H₂/CH₄ glucose breath test. Univariate analysis was performed to investigate the potential association between SIBO and demographic, disease-related data, systemic markers of inflammation (C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate). Our results were that SIBO rate was high in CD patients (30%). Patients with and without SIBO were comparable according to demographics, systemic inflammatory biomarkers, and disease characteristics, except to the stricturing phenotype more common in the SIBO-positive CD patients (48.5% vs. 19.5%, $p=0.002$). From these findings, we conclude that in Brazilian CD patients, SIBO is a highly prevalent condition. Stricturing phenotype demonstrated association with SIBO. An individualized screening plan followed by the timely treatment for SIBO should be carried out as part of quality of care improvement in CD individuals.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Crohn's disease. Small intestinal bacterial overgrowth. Prevalence. Risk factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	–	Prevalência do SBID	20
Quadro 2	–	Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC)	22
Quadro 3	–	Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)	23

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características demográficas, sintomas e resultados do teste respiratório do hidrogênio e metano expirados para SBID 31
- Tabela 2 – Biomarcadores inflamatórios de base e resultados do teste respiratório do hidrogênio e metano expirados em pacientes com doença de Crohn de acordo com a presença de SBID..... 32
- Tabela 3 – Características demográficas e clínicas em pacientes com doença de Crohn de acordo com a presença de SBID..... 34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

anti-TNF α	Anti-fator de necrose tumoral
CF	Calprotectina fecal
CH ₄	Metano
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
H ₂	Hidrogênio
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HU-UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IADC	Índice de Atividade da Doença de Crohn
IBP	Inibidores de bomba de prótons
IC	Intervalo de confiança
ID	Intestino delgado
IMC	Índice de massa corpórea
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reativa
SBID	Supercrescimento bacteriano do intestino delgado
TGI	Trato gastrointestinal
TR	Teste respiratório
VHS	Velocidade de hemossedimentação
Vs.	Versus

LISTA DE SÍMBOLOS

Ufc/ml	Unidades formadoras de colônias por mililitro
\geq	Maior ou igual
\leq	Menor ou igual
ml	Mililitro
$>$	Maior
%	Porcentagem
ppm	Partes por milhão
$<$	Menor
mg/L	Miligramma por litro
ml	Mililitro
g	Gramma
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
p	Nível de significância
\pm	Mais ou menos
n	Número
=	Igual
mg/g	Miligramma por grama

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	MICROBIOTA INTESTINAL.....	13
1.2	FISIOPATOGENESE DO SBID.....	15
1.2.1	Falha na barreira ácida gástrica	15
1.2.2	Alterações anatômicas e doenças do ID	15
1.2.3	Dismotilidade ou hipomotilidade do ID	16
1.2.4	Imunodeficiências	16
1.3	DIAGNÓSTICO DO SBID.....	17
1.4	PREVALÊNCIA DO SBID.....	19
1.5	CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS.....	20
1.6	DOENÇA DE CROHN: CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	21
1.7	DOENÇA DE CROHN E SBID.....	24
2	OBJETIVOS	26
2.1	OBJETIVO GERAL.....	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
3	JUSTIFICATIVA	27
4	MÉTODO	28
4.1	QUESTÕES ÉTICAS.....	28
4.2	DESENHO DO ESTUDO.....	28
4.3	ANÁLISE DOS PRONTUÁRIOS ELETRÔNICOS.....	28
4.4	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E RELACIONADAS À DOENÇA DE CROHN.....	29
4.5	TESTE RESPIRATÓRIO COM HIDROGÊNIO E METANO EXALADOS... ..	29
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
5	RESULTADOS	31
5.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	31
5.2	NÍVEIS DE HIDROGÊNIO E METANO EXPIRADOS NOS TESTES RESPIRATÓRIOS.....	32
5.3	ASSOCIAÇÃO ENTRE SBID COM DADOS CLÍNICOS E BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DOENÇA DE CROHN.....	33
6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO	41

REFERÊNCIAS	42
APÊNDICE A – APROVAÇÃO PELO CEP	49
ANEXO A – COMPROVANTE DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO	52
ANEXO B – ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO	53

1 INTRODUÇÃO

1.1 Microbiota intestinal

A presença de bactérias no corpo humano foi documentada pela primeira vez no final do século XVII, por Antonie Van Leeuwenhoek, sendo bastante estudada nos últimos anos. Sabe-se que o trato gastrointestinal (TGI) abriga a maioria das células microbianas que residem no corpo humano adulto, variando de 10 a 100 trilhões (10 a 10^{13}), número este 10 vezes maior que o número total de células humanas (CAMP et al., 2009). Essas células microbianas consistem não apenas de bactérias, mas também de vírus, archae e eucariotas unicelulares que, habitando o lúmen intestinal, formam um ecossistema complexo, denominado microbiota, que vive em simbiose com o hospedeiro (HANSEN et al., 2018). O termo microbioma, frequentemente confundido com a microbiota, indica o catálogo de genes que esses microrganismos abrigam, às vezes referido como nosso segundo genoma (PICCA et al., 2018). As pesquisas nessa área têm aumentado nos últimos anos, transformando radicalmente nosso conhecimento sobre a microbiota intestinal e sua associação com a manutenção da saúde humana (PASSOS et al., 2017).

Uma microbiota diversa é considerada um importante regulador positivo da função metabólica e imunitária interdependente do hospedeiro. Ela é moldada ao lado do sistema imunológico do hospedeiro em uma parceria sinérgica, participando da maturação e regulação da função imunológica, do metabolismo energético e equilíbrio hormonal. Dentre suas funções vitais destaca-se a regulação das barreiras da mucosa intestinal, fermentação e absorção de carboidratos não digeridos, absorção de cálcio, magnésio e ferro, síntese de ácidos graxos de cadeia curta, produção de vitaminas, liberação de antígenos, detoxificação, metabolismo de determinadas drogas, controle no crescimento de bactérias patogênicas e sua interação com o sistema imune (CHOW et al., 2010; PONNUSAMY et al., 2011; HANSEN et al., 2018).

A microbiota intestinal é constituída por mais de 1.500 espécies, distribuídas em mais de 50 filos (PASSOS et al., 2017). Apesar da grande variabilidade na sua composição, a microbiota da maioria dos indivíduos é classificada conforme o gênero predominante: *Bacteroides*, *Prevotella* ou *Ruminococcus* (ARUMUGAM et al., 2011). Outros filos encontrados também em proporções menores são

Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia (ECKBURG, 2005; PASSOS et al., 2017).

A colonização bacteriana nos intestinos inicia-se desde o nascimento e atinge seu ápice ao final do primeiro ano de vida. A partir de então, tende a manter-se estável por toda a vida (SEKIROV et al., 2010). Vários fatores influenciam na composição, dentre eles, tipo de parto e amamentação, idade, gênero, dieta, condições higiênicas e ambientais, uso de antibióticos e vacinação (PONNUSAMY et al., 2011; PASSOS et al., 2017).

A quantidade e a composição das bactérias variam de acordo com o local do TGI. No estômago e duodeno o número de células bacterianas varia de 10^1 a 10^3 unidades formadoras de colônias por mililitro (ufc/ml), progredindo para 10^3 a 10^7 no jejuno e íleo, sendo constituída predominantemente de bactérias gram-positivas e por raros anaeróbios, sendo as mais comuns: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Corynebacterium* (SEKIROV et al., 2010). Por sua vez, no ceco e cólon esse número atinge 10^{11} a 10^{12} bactérias por grama, com predomínio de bacilos Gram negativos e anaeróbios como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* e *Bifidobacterium* (SEKIROV et al., 2010; CAMP et al., 2009).

O estômago, com seu baixo pH, destrói praticamente todos os microrganismos (KLAUS et al., 2009). Bacilos Gram negativos podem ser encontrados nas porções proximais do intestino delgado (ID) de pessoas com motilidade intestinal preservada, mas não ultrapassando 10^3 ufc/ml (BOHM et al., 2013; GRACE et al., 2013). Esta microflora surge episodicamente em forma de onda após as refeições e o seu crescimento é inibido pela acidez do suco gástrico, pela peristalse do ID, pela ação bacteriostática da bile e ação de imunoglobulinas secretadas na luz intestinal (NEALE et al., 1972).

O supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SBID) consiste numa microbiota aumentada, constituída por diferentes espécies bacterianas derivadas da flora colônica que ascendem para segmentos do ID ou até mesmo para o estômago. Considera-se SBID a presença de $\geq 10^5$ ufc/ml no aspirado da secreção do jejuno proximal (BURES et al., 2010; LEE et al., 2015).

1.2 Fisiopatogênese do SBID

Qualquer desequilíbrio da microbiota do ID pode resultar no surgimento do SBID. Os principais mecanismos podem ser divididos em: falha na barreira ácida gástrica decorrente de hipocloridria, alterações anatômicas e doenças do ID, falhas na depuração por dismotilidade ou hipomotilidade do ID e imunodeficiências.

1.2.1 Falha na barreira ácida gástrica

Quase a totalidade de bactérias que chegam ao estômago é eliminada em até 5 minutos em função de seu ambiente fisiologicamente ácido. Dados até hoje são contraditórios, mas acredita-se que a hipocloridria resultante da gastrite atrófica ou daquela relacionada à infecção pelo *Helicobacter pylori*, levam a um aumento do pH e consequente quebra da barreira ácida (MOWAT et al., 2000), Metanálise publicada por SU e colaboradores (SU et al., 2018) mostrou uma chance 1,7 vezes (IC 95% 1,20-2,43) maior de SBID em pacientes que usam cronicamente inibidores da bomba de prótons (IBPs).

1.2.2 Alterações anatômicas e doenças do ID

Diversas alterações anatômicas e cirurgias no ID podem resultar em redução ou perda de eficiência da depuração da peristalse intestinal e consequente proliferação bacteriana. Os divertículos duodenais e jejunais de óstio largo podem favorecer a estase de resíduos alimentares e, assim, aumentar a incidência de SBID (MONTALVO et al., 1995). Cirurgias que criam alças intestinais cegas, como anastomose em Billroth II e Y de Roux, em função da redução da exposição ao suco gástrico, depuração ineficaz de bactérias e retenção de alimentos e secreções (IIVONEN et al., 1998), assim como estenoses do ID, resultantes de cirurgias prévias, tumores, radiações ou doença de Crohn (DC) também podem predispor à proliferação bacteriana (PETRONE et al., 2011; RICCI et al., 2018).

Anormalidades estruturais envolvendo a válvula ileocecal também foram citadas como um potencial fator de risco para SBID. O mecanismo proposto envolve refluxo anormal ou inadequado da microbiota colônica na porção ileal do ID (ROLAND et al., 2014). Doenças ou cirurgias que acometem a válvula ileocecal (DC,

tuberculose intestinal, linfoma, ileocolectomia direita) podem romper a barreira anatômica deste segmento, permitindo a ascensão de bactérias colônicas para o ID. Um estudo objetivou avaliar a relação entre as pressões valvares ileocecais e o SBID e concluiu que baixas pressões predis põem os pacientes ao SBID, com resultados positivos observados em 15 dos 23 indivíduos (65,2%). Apesar desses dados, são necessários estudos adicionais em larga escala para elucidar ainda mais a relação entre disfunção valvar ileocecal e SBID (ROLAND et al., 2014).

1.2.3 Dismotilidade ou hipomotilidade do ID

O supercrescimento de bactérias Gram positivas na porção proximal do ID não apresenta significado clínico até o presente momento, principalmente naqueles pacientes em que a peristalse intestinal encontra-se preservada (PARLESACK et al., 2003).

A depuração realizada pelo ID é um dos mecanismos essenciais para o controle da proliferação de bactérias no seu lúmen. Qualquer doença que leve a um distúrbio mais significativo na propulsão intestinal, pode levar ao SBID, como as doenças do tecido conjuntivo (esclerodermia, polimiosite, doença mista do tecido conjuntivo, lúpus eritematoso sistêmico), enteropatia por radiação, síndromes paraneoplásicas, amiloidose, além de medicamentos, principalmente os opióides, antidepressivos tricíclicos e anticolinérgicos (TARNOPOLSKY et al., 2010). A relação entre SBID e motilidade pode ser bidirecional, pois existem evidências que sugerem que a produção excessiva de metano pode retardar o trânsito intestinal (SURI et al., 2018).

1.2.4 Imunodeficiências

O SBID foi descrito em associação com hipogamaglobulinemia, tanto nas formas herdadas quanto nas adquiridas (PIGNATA et al., 1990), bem como em distúrbios da imunidade celular, como na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Curiosamente, a neuropatia vagal também foi invocada na causa da SBID em relação à infecção pelo HIV (ROBINSON-PAPP et al., 2018).

1.3 Diagnóstico do SBID

O diagnóstico clínico de SBID é difícil de ser estabelecido uma vez que seus sintomas mais comuns são inespecíficos, observados em diversas outras doenças, e incluem dor e/ou desconforto abdominal, plenitude, flatulência, distensão abdominal e diarreia, que podem coexistir e variam em frequência, duração e intensidade. Outros podem se apresentar assintomáticos e, nos casos mais graves, pode haver sinais de má absorção, manifestações cutâneas, emagrecimento, artralgia e deficiências de ferro, cálcio e das vitaminas B12, D, A e E (GRACE et al., 2013). Em pacientes com DC, os sintomas de SBID podem mimetizar atividade da doença, levando à realização de diversos exames, tratamentos e expondo os pacientes a riscos e gastos desnecessários (BURES et al., 2010; CASTIGLIONE et al., 2000).

A aspiração via enteroscópica e cultura do fluido jejunal persiste como método padrão-ouro no diagnóstico do SBID (TURSI et al., 2003; GRECO et al., 2015). Entretanto, trata-se de um procedimento de técnica difícil, passível de contaminação da amostra, demorado, de alto custo e que permite apenas a detecção de SBID proximal (REZAIE et al., 2017). Tradicionalmente, considera-se SBID a presença de $\geq 10^5$ ufc/ml no aspirado da secreção do jejuno proximal. No entanto, esse ponto de corte não é bem validado e tem sido motivo de controvérsia. Uma revisão sistemática sobre o diagnóstico de SBID observou que controles saudáveis têm uma concentração bacteriana $\leq 10^3$ ufc/ml enquanto concentrações $\geq 10^5$ ufc/ml são vistas principalmente em pacientes com síndrome da alça cega, como naqueles submetidos às reconstruções à Billroth II (KHOSHINI et al., 2008). Atualmente, uma concentração bacteriana $> 10^3$ ufc/ml é geralmente considerada significativa para o diagnóstico de SBID (REZAIE et al., 2017).

Na década de 80, os testes respiratórios (TRs) surgiram como uma nova ferramenta no diagnóstico de doenças como o SBID, avaliação de má absorção e digestão do ID (intolerância à lactose, frutose e sorbitol) e distúrbios motores do ID (estimativa do tempo de trânsito orocecal), dentre outros (FUNAYAMA et al., 1999). Os TRs baseiam-se na medição dos gases produzidos no intestino que se difundem na circulação sistêmica e depois são eliminados nos pulmões através do ar exalado. Existem quatro fontes principais de gases intestinais: o ar ingerido e misturado com alimentos, reações químicas no intestino, difusão de gases da corrente sanguínea e metabolismo microbiano (LEVITT et al., 1970). Indivíduos saudáveis têm em média

cerca de 100 ml de gás intestinal (variando de 30 a 200 ml), composto principalmente de hidrogênio (H_2), dióxido de carbono e metano (CH_4), com menores quantidades de oxigênio, nitrogênio, sulfeto de hidrogênio, indol e amônia. Destes, apenas H_2 e CH_4 são produzidos exclusivamente via fermentação microbiana no intestino, que é o princípio dos TRs (LEVITT et al., 1971).

O TR com medição do H_2 expirado é relativamente simples, não invasivo, não tóxico e de baixo custo. Tecnicamente, para sua realização administra-se por via oral uma dose pré-determinada de carboidratos (lactulose ou glicose), com subseqüentes coletas de amostras de ar exalado pelo paciente em intervalos definidos, em geral a cada 15 minutos, por um período médio de duas a três horas (LINDBERG, 2009). Esse exame baseia-se no fato de que o H_2 , produzido nos indivíduos saudáveis, é proveniente da fermentação de alimentos ingeridos por bactérias colônicas. Grande parte desses gases é descartada junto com as fezes ou sob a forma de flatos, enquanto o restante é transportado por difusão para os capilares da mucosa do ID e eliminado nos pulmões através do ar exalado (KLAUS et al., 2009).

O TR utilizando a glicose como substrato diagnostica a presença de SBID quando há aumento do H_2 e/ou CH_4 em relação ao valor basal em cerca de 120 minutos, sendo que esse valor de aumento varia entre diferentes estudos, podendo ser >10, 12, 15 ou 20 partes por milhão (ppm). Uma metanálise publicada por Losurdo e colaboradores (2020) demonstrou que o TR com dosagem do H_2 expirado utilizando a glicose como substrato tem sensibilidade e especificidade superiores ao que utiliza a lactulose, e que esses valores variam de acordo com o ponto de corte. Considerando o valor de 20 ppm, a sensibilidade é de 54,5% vs. 42% e especificidade de 83,2% vs. 70,6% (com glicose e lactulose respectivamente). Se utilizado um valor de corte inferior a 20 ppm, a sensibilidade do teste com glicose é de 61% com especificidade de 86%, sendo então sugerido que valores mais baixos devam ser utilizados como critério diagnóstico (LOSURDO et al., 2020). Alguns testes com resultados falso-negativos podem ser evitados através da medição conjunta do CH_4 exalado. Cerca de 30% da população apresenta bactérias metanogênicas que convertem o H_2 produzido em CH_4 . O diagnóstico de SBID fica prejudicado nesses pacientes quando submetidos ao teste respiratório tradicional, em função de detecção isolada de H_2 (DE LACY COSTELLO et al., 2013).

Para evitar falsos resultados nos testes respiratórios, algumas orientações devem ser dadas previamente ao indivíduo. Antibióticos modificam a flora colônica

habitual e, portanto, devem ser evitadas, em média, duas a quatro semanas antes do teste. Laxativos e enemas, como os administrados no preparo de colonoscopias, resultam numa redução do tempo de trânsito intestinal impedindo a ação de fermentação das bactérias sobre a lactulose ou glicose, necessitando nesses casos, seguir a mesma orientação dada em relação aos antibióticos. Também é solicitada aos pacientes a redução na ingestão de alimentos ricos em fibras e carboidratos no dia que antecede o exame. Com isso, haverá uma diminuição significativa na produção de hidrogênio no intestino, criando-se um ambiente ideal para realização do teste. Outras medidas como evitar o fumo e atividades físicas vigorosas por pelo menos 30 minutos antes do início e no decorrer do procedimento devem ser adotadas, uma vez que as mesmas alteram as características fisiológicas da respiração (LINDBERG, 2009).

1.4 Prevalência do SBID

Em função de suas diferentes definições e diversas técnicas para diagnóstico, a prevalência do SBID e sua associação com outras doenças variam muito entre os principais estudos publicados até o momento (Quadro 1). A associação da síndrome do intestino irritável com SBID é uma das condições mais estudadas, com prevalência variando de 6,2 a 90,7%. Metanálise de Shah e colaboradores (2020) demonstrou que a presença de síndrome do intestino irritável aumenta a chance de ocorrência da SBID em 3,7 vezes, quando comparada a controles. Outras condições relacionadas ao aparelho digestivo que se associam ao SBID incluem: pancreatite crônica com prevalência de 38% (EL KURI et al., 2019), doenças intestinais inflamatórias (DII) com prevalência variando de 15 a 32,6% (SHAH et al., 2019), reconstrução em Y de Roux com 86% (IIVONEN et al., 1998), outras cirurgias intestinais com 82% (enterectomias e colectomias) (PETRONE et al., 2011), esteatohepatite não alcoólica de 40 a 59,5% (FIALHO et al., 2016; GHOSHAL et al., 2017; BELEI et al., 2017), doença celíaca com cerca de 20% (LOSURDO et al., 2017), cirrose hepática entre 36 e 68% (SHAH et al., 2017), dentre outras. Em afecções acometendo diferentes sistemas orgânicos, também foram documentadas considerável associação com o SBID, como na obesidade, com uma prevalência que varia de 23,3 a 88,9% (IERARDI et al., 2016; ROLAND et al., 2018), distrofias musculares com 65% (TARNOPOLSKY et al., 2010), esclerodermia de 18 a 55%

(TAUBER et al., 2014; POLKOWSKA-PRUSZYŃSKA et al., 2019), doença de Parkinson com 25 a 67% (FASANO et al., 2013; TAN et al., 2014) e no diabetes mellitus 8 a 44% (OJETTI et al., 2009; RANA et al., 2011). Outras doenças com prevalência provavelmente aumentada são doença de Behçet, rosácea, psoríase, dentre outras (LOSURDO et al., 2020). Existem poucos dados sobre a prevalência do SBID na população geral e, de acordo com diversos estudos com pequeno número de pacientes, essa prevalência varia de 2,5 a 22% (LIN et al., 2004; LUPASCU et al., 2005; PIMENTEL et al., 2000; GROVER et al., 2008).

Quadro 1 – Prevalência do SBID em diferentes condições

	Prevalência (%)		Prevalência (%)
Síndrome do intestino irritável	6,2 a 90,7	Diabetes mellitus	8 a 44
Pancreatite crônica	38	Cirrose hepática	36 a 68
Doenças inflamatórias intestinais	15 a 32,6	Obesidade	23,3 a 88,9
Reconstrução em Y de Roux	86	Distrofias musculares	65
Enterectomias e colectomias	82	Doença de Parkinson	25 a 67
Esteatohepatite não alcoólica	40 a 59,5	Esclerodermia	18 a 55
Doença celíaca	20	Insuficiência renal crônica	36

Fonte: referências no texto

1.5 Considerações terapêuticas

O tratamento do SBID baseia-se em antibioticoterapia empírica pela dificuldade de realização de cultura do aspirado jejunal. O mesmo deve abranger, principalmente, uma cobertura para bactérias entéricas Gram negativas, tanto aeróbias quanto anaeróbias. As principais drogas incluem ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, metronidazol, rifaximina, sulfametoazol-trimetropim, amoxicilina-clavulanato, neomicina, tetraciclina, dentre outros. Destas, a rifaximina aparenta ser a mais eficaz para erradicação do SBID em cerca de 71% dos casos. A absorção mínima da rifaximina pelo trato gastrointestinal aumenta suas concentrações no bolo fecal, permitindo maior ação contra as bactérias, além de

limitar sua toxicidade sistêmica (GATTA et al., 2017). O período de tratamento varia em média entre 7 a 10 dias, como um curso único de antibiótico, ou através de ciclos de terapia, alternado as medicações para evitar resistência antimicrobiana (BURES et al., 2010; PONZIANI et al., 2016).

Medidas gerais como restrição alimentar de leite e derivados nas primeiras semanas (intolerância secundária à lactose) e reposição de deficiências vitamínicas e minerais (vitaminas lipossolúveis, cálcio, magnésio e vitamina B12) devem ser adotados por períodos variáveis, conforme a gravidade do caso. Medicações que causem a redução da peristalse intestinal e os IBPs devem ser retirados ou substituídos, sempre que possível (ACHUFUSI et al., 2020).

1.6 Doença de Crohn: considerações gerais

A DC é uma doença inflamatória crônica de etiopatogenia multifatorial que pode afetar qualquer parte do TGI de forma segmentar, assimétrica e transmural com intensidade variável. Os segmentos mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Esta afecção pode cursar com uma grande variedade de manifestações extra-intestinais, sendo as mais frequentes as cutâneas, articulares e oculares. Embora as manifestações clínicas se iniciem mais comumente em adultos jovens, nas 2^a e 3^a décadas de vida, a doença pode ocorrer em qualquer faixa etária. Em geral, os sintomas mais frequentes que fazem os pacientes buscarem atendimento médico são a diarreia persistente, dor abdominal e a perda de peso. O diagnóstico da doença se baseia no conjunto de informações obtidas pela anamnese e exame físico adequados, exames laboratoriais (biomarcadores sorológicos e fecais), exames radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos (FIOCCHI et al., 1998; ZALTMAN et al., 2018). A etiologia da DC é desconhecida, mas acredita-se estar relacionada à resposta imune inadequada às bactérias comensais em hospedeiros geneticamente suscetíveis (NISHIDA et al., 2018). Função da barreira intestinal prejudicada, defeitos na imunidade inata, alterações na composição da microbiota e translocação bacteriana foram descritos na gênese da DC (LEVINE et al., 2018).

A avaliação da atividade da DC pode ser de difícil realização em decorrência de diferentes padrões de localização e extensão da doença, bem como a presença ou não de complicações. A diferenciação entre doença em atividade e em remissão pode ser feita por meio de escores, como o Índice de Atividade da Doença de Crohn

(IADC) (BEST et al., 1976) e o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (HARVEY et al., 1980), exames de imagem (enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética), exames endoscópicos (ileocolonosopia ou videocápsula endoscópica) (HARA et al., 2008; LEE et al., 2016) ou através de biomarcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e calprotectina fecal (CF) (RICANEK et al., 2011). O IADC (Quadro 2) utiliza dados clínicos referentes aos últimos sete dias anteriores à consulta, peso e hematócrito e seu resultado será o somatório de oito componentes, sendo que estes têm um valor de entrada que será multiplicado por um fator de “peso”, dando o resultado final para cada componente. A soma total dos valores obtidos para cada parâmetro classificará a doença em: remissão (até 150 pontos); atividade leve (151-219 pontos); atividade moderada (220-450 pontos) e atividade grave (>450 pontos) (BEST et al., 1976). O IHB (Quadro 3), por sua vez, é uma forma simplificada e alternativa ao IADC, elaborado para tornar a coleta e o cálculo de dados mais fácil, possuindo a vantagem de avaliar dados de um único dia e, por sua praticidade, também pode ser utilizado na prática clínica para avaliação da atividade da DC (HARVEY et al., 1980)

Quadro 2 – Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC)

Número de evacuações líquidas por dia, nos últimos 7 dias	x 2
Dor abdominal, em média, nos últimos 7 dias (nenhuma = 0, leve = 1, moderada = 2, intensa = 3)	x 5
Sensação de bem-estar (bem = 0, desconfortável = 1, ruim = 2, muito ruim = 3, terrível = 4)	x 7
Complicações: artrite/artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso/ pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fístula ou abscesso anal, outras fístulas, febre > 37,8°C	x 20
Uso de loperamida (não = 0, sim = 1)	x 30
Massa abdominal (não = 0, questionável = 2, definida = 5)	x 10
Hematócrito (homens 47 – Htc%, mulheres: 42 – Htc%)	x 6
Peso: 1 – (peso/peso padrão) x 100. Adicione ou subtraia segundo o sinal	x 1
Total	

Fonte: BEST et al., 1976.

Quadro 3 – Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)

Variável	Descrição	Escore
1	BEM ESTAR GERAL	0 = muito bom 1 = bom 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	DOR ABDOMINAL	0 = nenhum 1 = leve 2 = moderado 3 = acentuada
3	Nº EVACUAÇÕES LÍQUIDAS / DIA	1 = por nº evacuação
4	MASSA ABDOMINAL	0 = nenhuma 1 = duvidosa 2 = bem definida 3 = bem definida e dolorosa
5	COMPLICAÇÕES	1 ponto por item: • artralgia • uveíte • eritema nodoso • úlcera aftóides • pioderma gangrenoso • fissura anal • fístula anal • abscesso
Total		

Fonte: HARVEY et al., 1980.

Para uma descrição uniforme da DC segundo a localização e comportamento deve ser utilizada a Classificação de Montreal, que inclui idade ao diagnóstico, localização (ileal, colônica, ileocólica, doença do TGI superior isolada) e comportamento (não estenosante, não penetrante; estenosante; penetrante e o modificador de doença perianal) (SILVERBERG et al., 2005).

Dentre os diversos biomarcadores, a PCR tem demonstrado razoável associação com atividade na DC. Os biomarcadores fecais, em especial a CF, têm se mostrado como ferramenta bem acurada para avaliação da atividade em pacientes com DII, especialmente colônica, e apresentam melhor correlação com a atividade endoscópica (LOBATÓN et al., 2010; RICANEK et al., 2011).

1.7 Doença de Crohn e SBID

Apesar de ser bem conhecida a associação de SBID e DC, há poucos trabalhos publicados com uma amostragem maior de pacientes (KLAUS et al., 2009; MISHKIN et al., 2002). Em muitos casos, o SBID em pacientes com DC é sub-reconhecido devido à semelhança dos sintomas entre as duas enfermidades, e em alguns pacientes, até mesmo SBID pode mimetizar a exacerbação da DC. Conseqüentemente, pode se instituir medicações como corticosteroides, imunossupressores e biológicos de forma desnecessária, implicando no aumento de gastos e risco de efeitos adversos, além de não haver melhora significativa do quadro clínico. Por outro lado, a simples administração de antibióticos seria o suficiente para a resolução dos sintomas nestes indivíduos (KLAUS et al., 2009; CASTIGLIONE et al., 2000).

A prevalência de SBID em pacientes com DC é significativa, variando de 15 a 45%, especialmente naqueles que possuem fístulas gastrocólica ou jejunocólica, estase do conteúdo intestinal, refluxo cecoileal causado pela perda da valva ileocecal, alças cegas de confecção cirúrgica, obstrução intestinal e diferentes tipos de distúrbios de motilidade (RUTGEERTS et al., 1981; CASTIGLIONE et al., 2003; MISHKIN et al., 2002). Metanálise de Shah e colegas (2019) demonstrou que em pacientes com DC a chance de ocorrência de SBID aumenta cerca de 10 vezes quando comparada a controles (OR = 10,86; IC 95% 2,76-42,69) e, análise de subgrupo, evidenciou que as principais condições associadas a esse aumento foram a presença de doença fibroestenótica (OR = 7,47; IC 95% 2,51-22,20) e cirurgia

intestinal prévia (OR = 2,38; IC 95% 1,65- 3,44), especialmente ressecção da válvula ileocecal (SHAH et al., 2019).

O SBID pode alterar o pH intra-luminal e, conseqüentemente, interferir na liberação de drogas cujas formulações é dependente do pH, como no caso de algumas apresentações de mesalazina, reduzindo a eficácia destas medicações e mantendo ou agravando os sintomas nos pacientes com DII (TURSI et al., 2003). No cenário clínico de DC complicada por SBID, adicionalmente, o supercrescimento bacteriano pode ocasionar distúrbios na mucosa do intestino delgado com conseqüentes defeitos na borda em escova e desconjugação de sais biliares, ocasionando ou exacerbando algumas vezes a má absorção de gorduras, deficiências de micronutrientes, anemia e perda de peso (BURES et al., 2010).

Conhecer a prevalência e os fatores predisponentes ao SBID em uma população de pacientes com DC em nosso meio é importante para que possamos estabelecer estratégias voltadas para o diagnóstico e, posteriormente, tratamento daqueles pacientes em maior risco de apresentarem esta associação clínica.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência e os fatores associados ao SBID em pacientes com DC acompanhados em um Centro de DII do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF-EBSERH), Minas Gerais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar os pacientes com DC que se submeteram ao teste respiratório do hidrogênio e metano expirados para investigação de SBID.
- b) Avaliar a presença de sintomas de SBID nos portadores de DC que se submeteram ao teste respiratório.

3. JUSTIFICATIVA

Os sintomas causados pelo SBID são semelhantes aos sintomas da DC, podendo mimetizar uma exacerbação da DII. Sendo assim, estes indivíduos podem se submeter a inúmeros exames (colonoscopias, tomografias, ressonâncias) e tratamentos dispendiosos (biológicos e/ou tratamentos cirúrgicos), implicando no aumento de gastos e do risco de efeitos adversos para o paciente, além de não haver melhora do quadro. Por outro lado, suspeitando-se e confirmando-se o diagnóstico do SBID, a simples instituição de um curto curso de antibióticos seria o suficiente para a resolução dos sintomas nestes indivíduos (CASTIGLIONE et al., 2003; KLAUS et al., 2009).

Em nosso meio, existem poucos estudos avaliando prevalência e fatores de risco de SBID em pacientes com DC. Seria importante determinar estas questões visando contribuir para o melhor manejo destes indivíduos.

4. MÉTODO

4.1 QUESTÕES ÉTICAS

Trata-se de estudo retrospectivo que se encontra de acordo com a Declaração de Helsinki, aprovado pelo nosso Comitê Institucional de Ética sob o número 1.987.681 (apêndice A). Justificou-se a dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido por se tratar de pesquisa retrospectiva de dados de prontuário.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Neste estudo retrospectivo, procedeu-se a revisão de todos os prontuários eletrônicos de pacientes adultos (≥ 18 anos) com DC acompanhados no Centro de DII do HU-UFJF- EBSEH, visando identificar os pacientes que se submeteram ao TR do hidrogênio e metano expirados para investigação de SBID no período compreendido entre junho de 2011 a junho de 2016.

4.3 ANÁLISE DOS PRONTUÁRIOS ELETRÔNICOS

O diagnóstico de DC foi estabelecido por uma combinação de achados clínicos, radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos (LEE et al., 2016).

Foram excluídos das análises os prontuários de pacientes que apresentassem quaisquer dos critérios registrados a seguir:

- Menores de 18 anos de idade;
- Qualquer infecção ativa;
- História prévia de cirurgia do trato gastrointestinal superior;
- Presença de estoma;
- História de realização de preparo de colonoscopia antecedendo quatro semanas a realização do TR;
- Uso de antibióticos ou de IBP nas quatro semanas que precederam a realização do TR;
- Mulheres grávidas ou em fase de amamentação;

- Concomitância com outras enfermidades cuja prevalência de SBID encontra-se aumentada, tais como síndrome do intestino irritável, cirurgias intestinais múltiplas (mas não uma única ressecção intestinal), síndrome do intestino curto, doença celíaca, pancreatite crônica, cirrose hepática, diabetes mellitus, esteatohepatite não-alcoólica, síndromes de imunodeficiência, doenças do tecido conjuntivo, insuficiência renal crônica e doenças neurológicas.

4.4 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E RELACIONADAS À DOENÇA DE CROHN

Uma vez identificados os pacientes com DC que se submeteram ao teste respiratório, foram analisados os critérios de elegibilidade e a história clínica. Os dados dos prontuários eletrônicos compilados foram: gênero, idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), tabagismo corrente e doenças crônicas associadas. Registrou-se as variáveis relacionadas à DC, incluindo a duração da doença, localização e comportamento da doença de acordo com a classificação de Montreal (SILVERBERG et al., 2005), atividade ou não da doença, medicamentos em uso na ocasião de realização do teste respiratório e história cirúrgica relacionada à DC. Os índices clínicos, IADC e IHB, foram utilizados para quantificar a atividade clínica da DC. Assim, o escore IADC < 150 indica remissão e escores maiores doença ativa; o escore IHB ≥ 5 indica doença em atividade (WALSH et al., 2016).

A presença ou não de sintomas do SBID, tais como diarreia (≥ 3 evacuações líquidas ou amolecidas por dia), dor abdominal, distensão e flatulência foi registrada para cada paciente quando presentes dentro de três meses antes da realização do teste respiratório. Para avaliar inflamação, foram considerados os resultados plasmáticos da concentração de PCR e da VHS quando disponíveis dentro de um mês antes da execução do teste respiratório. A elevação da VHS >20 (1ª hora) e da PCR > 5 mg/L foram consideradas como aumentadas.

4.5 TESTE RESPIRATÓRIO COM HIDROGÊNIO E METANO EXALADOS

O protocolo do teste respiratório realizado no Centro de DII do HU-UFJF-EBSERH é o que se segue. Um dia antes do teste respiratório, os pacientes eram instruídos a ingerir dieta pobre em fibras e carboidratos e sem produtos lácteos.

Depois de 12 horas de jejum, os pacientes foram orientados a escovar os dentes e lavar a boca com uma solução de clorexidina, pelo menos duas horas antes do teste. Dessa forma, evitariam-se resultados falso-positivos decorrentes de níveis basais elevados de H₂ ou CH₄ decorrentes de fermentação de bactérias da cavidade oral (GASBARRINI et al., 2009; ACHUFUSI et al., 2020). Os pacientes foram orientados a não fumar nem realizar atividade física duas horas antes e no decorrer do teste, impedindo qualquer influência respiratória nos níveis de H₂/CH₄ expirados.

Os testes foram executados por profissionais treinados para a realização do procedimento, utilizando-se uma solução contendo 50 gramas de glicose em 200 ml de água. Uma primeira amostra de ar exalado em jejum era coletada em bolsa plástica e depois se seguia a administração do substrato. Novas amostras eram coletadas com um intervalo de 15 minutos na primeira hora e de 30 minutos na segunda hora, num total de sete amostras por paciente, num período de 120 minutos. As amostras foram então submetidas à leitura pelo aparelho *BreathTracker* DP® (Quintron Instrument Company, Milwaukee – WI, EUA). A presença de SBID foi definida pelo aumento de H₂ e/ou CH₄ exalados superior a 12 ppm em relação ao valor basal, em pelo menos duas amostras consecutivas dentro de duas horas.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada usando SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). As variáveis quantitativas estão expressas como mediana e amplitude ou como média \pm desvio padrão quando normalmente distribuídas e as variáveis categóricas expressas como frequência absoluta e relativa. A estatística descritiva para todas as variáveis relevantes para os grupos foi calculada. Para análise dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos (indivíduos com e sem SBID) de acordo com o resultado de seus testes respiratórios. As comparações entre grupos, bem como possíveis relações entre a presença de SBID com as características sócio-demográficas, dados relacionados à DC e biomarcadores inflamatórios séricos foram analisados utilizando-se o teste *t* *Student* independente, teste do qui-quadrado de Pearson, ou o teste de Mann-Whitney *U*, quando apropriado. Para efeito de comparação, o nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

De um total de 630 pacientes com DC acompanhados no Centro de DII no período do estudo, 119 (18,9%) pacientes adultos com DC haviam sido submetidos ao TR do H₂ e CH₄ expirados. Destes, nove (7,6%) indivíduos não foram incluídos no estudo porque não satisfizeram os critérios de elegibilidade: três apresentavam síndrome do intestino irritável concomitante, dois haviam usado antibióticos recentemente, dois eram diabéticos, um apresentava esteatohepatite e outro paciente tinha doença celíaca. Assim, 110 pacientes (44 homens, 66 mulheres, média de idade de 37,1 ± 19,1 anos) tiveram seus prontuários médicos selecionados para o estudo (Tabela 1). As indicações da realização do teste respiratório para SBID foram: presença de estenoses intestinais (n=31) ou fístulas internas (n=19), flatulência (n=21), distensão abdominal (n=19), diarreia desproporcional à inflamação intestinal (n=16) e “rotina” (n=4).

Tabela 1 – Características demográficas, sintomas e resultados do teste respiratório do hidrogênio e metano expirados para SBID em pacientes com doença de Crohn

Característica	Pacientes (n = 110)
Gênero F/M, n (%)	66 (60) / 44 (40)
Idade (anos)*	37,1 ± 19,1
IMC (kg/m ²)*	23,9 ± 8,8
Tabagismo ativo, n (%)	9 (8,2)
Sintomas (possível mais de um sintoma), n (%)	
Dor abdominal	41 (37,3)
Distensão abdominal	34 (30,9)
Flatulência	21 (19,1)
Diarreia	18 (16,4)
Teste respiratório	
SBID, n (%)	33 (30)
Nível basal de H ₂ (ppm)*	7,2 ± 13,4
Nível basal de CH ₄ (ppm)*	4,9 ± 7,8

Nível do pico de H ₂ (ppm)*	19,7 ± 39,7
Nível do pico de CH ₄ (ppm)*	11,6 ± 25,3

Fonte: elaborada pelo autor (2020).

*Média ± desvio padrão

Abreviações SBID= supercrescimento bacteriano do intestino delgado; F= feminino; M= masculino; IMC= índice de massa corporea; H₂= hidrogênio no ar expirado; CH₄= metano no ar expirado; ppm= partes por milhão

5.2 NÍVEIS DE HIDROGÊNIO E METANO EXPIRADOS NOS TESTES RESPIRATÓRIOS

Na população total de DC, 33 (30%) pacientes apresentavam SBID. Níveis basais médios de H₂ e CH₄ nos TR foram 7,2 ± 13,4 ppm e 4,9 ± 7,8 ppm, respectivamente. Os picos médios de excreção do H₂ foi de 19,7 ± 39,7 ppm e de CH₄ 11,6 ± 25,3 ppm (Tabela 1). Os níveis basais médios de H₂ e CH₄ foram 9,1 e 7,4 ppm, respectivamente, em pacientes com DC e SBID. Já naqueles com DC sem SBID, os valores foram 7,5 e 6,3 ppm, respectivamente ($p > 0,05$ para ambas as comparações). Enquanto os picos médios de excreção do H₂ foram de 35,3 ± 66,2 em pacientes com DC e SBID e 11,2 ± 33,1 ppm em pacientes com DC sem SBID ($p = 0,001$), os primeiros tiveram um pico médio de excreção do CH₄ de 12,8 ± 18,3 ppm e os segundos de 9,4 ± 26,7 ppm ($p = 0,24$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Biomarcadores inflamatórios de base e resultados do teste respiratório do hidrogênio e metano expirados em pacientes com doença de Crohn de acordo com a presença de SBID

	SBID (n=33)	Sem SBID (n=77)	p
PCR (mg/L) †	1,4 (0,5-19)	1,7 (0,5-320)	0,64
PCR > 5 mg/L, n (%)	8 (24,2)	18 (23,4)	0,92
VHS (mm/h) †	12 (5-45)	15 (2-90)	0,59
VHS >20/h, n (%)	9 (27,3)	19 (24,6)	0,77
Teste respiratório			
Nível basal de H ₂ (ppm)*	9,1 ± 16,4	7,5 ± 13,8	0,48
Nível basal de CH ₄ (ppm)*	7,4 ± 10,2	6,3 ± 9,1	0,34

Nível do pico de H ₂ (ppm)*	35,3 ± 66,2	11,2 ± 33,1	0,001
Nível do pico de CH ₄ (ppm)*	12,8 ± 18,3	9,4 ± 26,7	0,24

Fonte: elaborada pelo autor (2020).

† Mediana (variação); * Média ± desvio padrão

Abreviações: SBID= supercrescimento bacteriano do intestino delgado; PCR= proteína C-reativa; VHS= velocidade de hemossedimentação; H₂= hidrogênio no ar expirado; CH₄= metano no ar expirado

Vinte e dois (66,7%) dos 33 pacientes com DC e SBID foram diagnosticados em base do aumento isolado no nível de H₂ exalado, cinco (15,1%) no nível isolado de CH₄ e seis (18,2%) nos níveis expiratórios aumentados de ambos, H₂ e CH₄.

5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE SBID COM DADOS CLÍNICOS E BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DOENÇA DE CROHN

A Tabela 3 sumariza as características demográficas e clínicas da população de DC em relação à presença de SBID. Os pacientes com DC e SBID concomitante não diferiram significativamente daqueles com TR negativos para SBID em termos de demografia, IMC, uso de tabaco, localização da DC, duração da doença, ressecção intestinal prévia, tratamento com corticosteroides, imunomoduladores ou agentes anti-fator de necrose tumoral α (anti-TNF- α). Similarmente, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com e sem SBID em termos de IADC médio (156 vs.146, respectivamente; $p=0,62$) e no escore IHB (4,2 vs. 3,9, respectivamente; $p=0,69$). Dos pacientes com SBID, 26 (79%) apresentavam o escore IADC < 150 e 22 (66,7%) o IHB < 5. Em comparação, 66 (85,7%) pacientes sem SBID tinham o escore IADC < 150 e 58 (75,3%) o IHB < 5 ($p>0,05$ para ambas as comparações). Pelo contrário, indivíduos com SBID foram significativamente mais prováveis de terem o fenótipo estenosante que os pacientes sem SBID (48,5% vs. 19,5%) enquanto os segundos tiveram mais frequentemente doença não-estenosante e não-penetrante que os primeiros (30,3% vs. 64,9%, $p=0,002$ para ambas as comparações).

Os principais sintomas reportados pelos pacientes com SBID foram dor abdominal (37,3%), diarreia (30,9%), flatulência (19,1%) e distensão abdominal (16,4%) (Tabela 1). Todos os sintomas relatados foram comparáveis entre pacientes com e sem SBID (Tabela 3). Da mesma forma, não houve diferença significativa nos níveis da PCR ou na elevação do VHS entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas em pacientes com doença de Crohn de acordo com a presença de SBID

	SBID (n=33)	Sem SBID (n=77)	p
Gênero, n (%)			0,73
Feminino	19 (57,6)	47 (61)	
Masculino	14 (42,4)	30 (39)	
Idade (anos)*	36,4 ± 15,1	37,5 ± 18,3	0,76
IMC (kg/m ²)*	23,5 ± 8,8	24,2 ± 7,8	0,68
Tabagismo ativo, n (%)	3 (9)	6 (7,8)	0,82
Localização da DC, n (%)			0,38
L1	15 (45,5)	31 (40,2)	
L2	5 (15,1)	21 (27,3)	
L3	13 (39,4)	25 (32,5)	
Comportamento da DC, n (%)			0,002
B1	10 (30,3)	50 (64,9)	
B2	16 (48,5)	15 (19,5)	
B3	7 (21,1)	12 (15,6)	
Duração da doença (anos)*	6,5 ± 8,9	7,2 ± 8,7	0,70
IADC*	156 ± 99	146 ± 96	0,62
IADC >150, n (%)	7 (21)	11 (14,3)	0,43
HBI*	4,2 ± 3,6	3,9 ± 3,7	0,69
HBI ≥5, n (%)	11 (33,3)	19 (24,7)	0,45
Ressecção intestinal prévia, n	10 (30,3)	16 (20,8)	0,28
Sintomas (possível mais de um sintoma), n (%)			
Dor abdominal	14 (42,4)	27 (35)	0,46
Diarreia	11 (33,3)	23 (29,9)	0,72
Distensão abdominal	6 (18,2)	12 (15,6)	0,73
Flatulência	7 (21,2)	14 (18,2)	0,71
Tratamento corrente, n (%)			
Corticosteroides	7 (21,1)	15 (19,5)	0,83
Imunomoduladores	23 (69,7)	49 (63,3)	0,54
Agentes Anti-TNF-α	9 (27,2)	19 (24,7)	0,77

Fonte: elaborada pelo autor (2020).

* Média \pm desvio padrão. Abreviações: SBID= supercrescimento bacteriano do intestino delgado; IMC= índice de massa corporea; DC= doença de Crohn; L1= ileal; L2= colônica; L3= ileocolônica; B1= não-estenosante, não penetrante; B2= estenosante; B3= penetrante; IADC= índice de atividade da doença de Crohn; IHB = índice de Harvey-Bradshaw.

6 DISCUSSÃO

A investigação da prevalência da SBID em diferentes populações tem sido assunto cada vez mais pesquisado, com poucos estudos em populações de pacientes com DII. Neste estudo retrospectivo, SBID mostrou-se ser uma afecção bastante prevalente (30%) em pacientes adultos com DC, particularmente naqueles que apresentavam o fenótipo estenosante da doença. A elevada prevalência de SBID observada pode ser explicada, pelo menos em parte, porque na DC existem diversos fatores predisponentes para SBID, tais como procedimentos cirúrgicos envolvendo o TGI, especialmente ressecção ileocecal, dismotilidade, além de estenoses ou fístulas (FREEMAN et al., 2014). Também a taxa de SBID desse estudo encontra-se em concordância com aquela reportada por outros investigadores em pacientes com DC, que variou de 15% a 45% (CASTIGLIONE et al., 2003; KLAUS et al., 2009; RANA et al., 2013; RICCI et al., 2018; SÁNCHEZ-MONTES et al., 2014; SHAH et al., 2019), sugerindo que SBID é uma complicação frequente em pacientes com DC em diversas populações mundiais.

Numa recente revisão sistemática e meta-análise analisando a prevalência de SBID em pacientes com DII, realizada por Shah e colaboradores (2019), que incluiu 10 estudos e um total de 846 pacientes com DC, verificou-se uma prevalência média de SBID na DC de 25,4%, muito similar aos nossos achados. Nesta revisão, cinco estudos eram caso-controle, incluindo 513 pacientes adultos com DII, sendo 234 com DC, 279 pacientes com retocolite ulcerativa e 407 controles. O odds ratio (OR) para prevalência de SBID em pacientes com DII em comparação com controles saudáveis foi de 9,51 (IC 95% 3,39-26,68). A análise de subgrupo por subtipo de DII mostrou prevalência aumentada de SBID em DC (OR = 10,86; IC 95% 2,76-42,69) e retocolite ulcerativa (OR = 7,99; IC 95% 1,66-38,35).

No corrente estudo a presença de estenose esteve associada ao SBID (48,5% vs. 19,5%), o que está de acordo com dados da literatura, como demonstra a revisão sistemática dos cinco estudos de caso-controle citados acima, em que a prevalência média de SBID em pacientes com DC fibroestenósante foi de 39,7%, enquanto naqueles com DC de fenótipo inflamatório esta foi de 21,2% (OR = 7.47; 95% IC 2.51-22.20) (SHAH et al., 2019). A forte associação do fenótipo estenosante com a presença de SBID poderia ser devido ao fato de estenoses localizadas no intestino delgado ou em anastomoses ocasionarem estase e prolongamento do

trânsito intestinal, os quais favorecem a proliferação bacteriana jejuno-ileal (FREEMAN et al., 2014; MISHKIN et al., 2002).

Por outro lado, em nosso material, não houve associação de SBID com antecedente de ressecção intestinal (30,3% SBID positivo vs. 20.8% SBID negativo, $p=0,28$), resultado este díspar de alguns estudos (CASTIGLIONE et al., 2000; GRECO et al., 2015), mas de acordo com o observado por outros pesquisadores (RICCI et al., 2018; SÁNCHEZ-MONTES et al., 2014). Metanálise demonstrou que antecedente de cirurgia intestinal em pacientes com DII aumenta a chance de ocorrência de SBID em 2,4 vezes (IC 95% 1,65-3,44) e que a prevalência de SBID naqueles com ressecção da válvula ileocecal foi de 33% (SHAH et al., 2109). Cirurgias que afetam a integridade da válvula ileocecal podem ser seguida por alterações na colonização bacteriana do íleo proximal, com refluxo de bactérias colônicas, caracterizadas principalmente por aumento de espécies gram-negativas (NEUT et al., 2002). Antecedente de mais de duas cirurgias intestinais foi um critério de exclusão adotado por nós, mas dos 119 pacientes que haviam realizado o TR, nenhum deles foi excluído por essa razão, não tendo influenciado nossos resultados. Cirurgia prévia envolvendo uma ressecção < 100 cm do ID ou uma ressecção colônica parcial foi permitida porque, em geral, não alteram de forma significativa o trânsito intestinal.

A localização da DC não esteve associada à ocorrência de SBID na nossa casuística, achado que coincide com o de outros autores (FREEMAN et al., 2014), porém um estudo observou SBID ser mais prevalente em pacientes com DC com envolvimento tanto de cólon quanto de intestino delgado (CASTIGLIONE et al., 2000), podendo ser explicado porque a doença extensa associa-se à dismotilidade e o acometimento da válvula ileocecal, podendo acarretar disfunção da mesma. As características demográficas gênero, idade, tabagismo e IMC foram comparáveis nos dois grupos, assim como demonstrado na literatura (FREEMAN et al., 2014; RANA et al., 2013).

Interessante que os resultados dos parâmetros usados para avaliar atividade clínica (IADC e IHB) e inflamação (PCR e VHS) não foram significativamente diferentes nos pacientes com e sem SBID. A maioria dos pacientes com SBID, curiosamente, apresentavam os escores IADC e IHB compatíveis com remissão clínica. Este achado está de acordo com o encontrado em outros estudos (FREEMAN et al., 2014; MISHKIN et al., 2002; RICCI et al., 2018). Em nossa

casuística não foi avaliada inflamação intestinal através da dosagem de CF, mas esta foi avaliada por Lee e colaboradores (2015) em estudo que não demonstrou diferença significativa nos níveis médios de CF entre pacientes com DC e TRs positivos e negativos (849,34 mg/g vs. 1035,96 mg/g, respectivamente; $p=0,20$).

Entretanto, trabalho recente demonstrou que entre os pacientes com DC e CF aumentada havia mais pacientes com SBID do que sem SBID (63,3% vs. 12,9%), sendo os níveis de CF maiores no grupo com SBID comparado ao grupo controle (485,8 vs. 132,7 $\mu\text{g/g}$) (RICCI et al., 2018). Não obstante não se ter avaliado cicatrização da mucosa nesta série, os dados deste estudo em nosso Centro de DII e de alguns trabalhos da literatura sugerem que mesmo em indivíduos com DC em remissão clínica a presença de SBID deve ser considerada e criteriosamente pesquisada. Estudos avaliando cicatrização endoscópica seriam necessários para se determinar a real relação entre SBID e inflamação mucosa.

Nenhuma associação estatisticamente significativa entre quaisquer dos sintomas e SBID foi observado neste estudo. Uma revisão sistemática de Grace e colaboradores (2013) relatou diarreia como sintoma predominante na SBID seguida por dor e distensão abdominal. Outros investigadores também avaliaram a possível utilidade clínica e valor preditivo dos sintomas para o diagnóstico de SBID, em diversos cenários clínicos, e também relataram a inespecificidade e baixa acurácia destes para o diagnóstico de SBID, já que se fazem presentes também em muitas pessoas com outras condições gastrointestinais (GRECO et al., 2015; JACOBS et al., 2013; SIGNORETII et al., 2014). Na metanálise de Shah e colaboradores (2019), não foi possível identificar um único sintoma ou agrupamento de sintomas que pudessem prever clinicamente a presença de SBID de maneira confiável em pacientes com DII (tanto na DC quanto na colite ulcerativa). Desta forma, a avaliação exclusiva dos sintomas não pode ser usada para a identificação da ocorrência do SBID na DC. Por outro lado, considerando-se o caráter retrospectivo deste estudo, não podemos descartar a hipótese de que as queixas apresentadas pelos pacientes avaliados tenham sido identificadas e registradas em níveis inferiores aos reais, fato este que poderia enviesar os resultados referentes aos sintomas apresentados. Outra limitação do estudo é que a remissão endoscópica não foi descartada, portanto, em alguns casos, os sintomas poderiam ter sido causados por inflamação intestinal que não foi detectada pelos métodos utilizados (IADC, IHB, PCR e VHS).

Em nosso estudo não houve associação entre SBID e duração da DC ($6,5 \pm 8,9$ anos nos SBID-positivos vs. $7,2 \pm 8,7$ nos SBID-negativos; $p=0,70$), o que vai de encontro com outros três trabalhos publicados que totalizaram 356 pacientes com DC (KLAUS et al., 2009, RICCI et al., 2018; SÁNCHEZ-MONTES et al., 2014). Apenas Greco e colaboradores (2015) observaram associação positiva entre duração da DC e SBID, em estudo que avaliou 68 pacientes com DC ($21,2 \pm 10,3$ anos vs. $15,7 \pm 10,2$ anos, $p=0.031$), mas observa-se um tempo maior de doença na sua casuística, o que pode ter influenciado os resultados. Em relação ao tratamento utilizado para DC, nossos achados estão de acordo com outros da literatura (KLAUS et al., 2009, SHAH et al., 2019; SÁNCHEZ-MONTES et al., 2014), em que não há associação entre uso de corticosteroides, imunossupressores ou agentes anti-TNF α com a presença de SBID. A não associação da duração ou atividade da doença e do uso de medicamentos com SBID sugere que são as alterações estruturais e não aquelas de natureza inflamatória ou imune que aumentariam o risco de SBID em pacientes com DC.

Na presente série, 66,7% dos pacientes foram diagnosticados pelo aumento isolado no nível de H₂ exalado, 15,1% pelo nível isolado de CH₄ e 18,2% nos níveis expiratórios aumentados de ambos os gases. Deve-se enfatizar que neste estudo retrospectivo tanto a quantidade de H₂ quanto de CH₄ foram mensurados no gás expirado, o que aumenta a sensibilidade do TR para detectar a existência do SBID (GRACE et al., 2013; GASBARRINI et al., 2009). Deve-se também destacar que a microbiota de 8 a 27% dos indivíduos não produz quantidade mensurável de H₂, produzindo apenas o gás CH₄, o que valoriza a dosagem deste último gás e não apenas do H₂ expirado (GASBARRINI et al., 2009; TRIANTAFYLLOU et al., 2014). De fato, em nossas observações, cinco (15,1%) dos pacientes com DC foram identificados como tendo SBID apenas pelo aumento isolado do CH₄ expirado.

Existem várias limitações metodológicas no presente estudo que poderiam exigir que os resultados encontrados fossem reproduzidos em outras pesquisas. Por ser um estudo transversal que avalia a ocorrência de SBID apenas na ocasião da realização do teste respiratório, pode conduzir a resultados que não retratem sua real prevalência, uma vez que a evolução clínica do SBID nos pacientes com DC é desconhecida e esta condição pode ter um curso alternante de resolução espontânea e recorrências (REZAIE et al., 2016; CASTIGLIONE et al., 2003). Outro aspecto a ser considerado se refere ao fato de que a sensibilidade do TR do H₂ e

CH₄ expirados para diagnóstico do SBID varia de 20 a 93% e a especificidade de 30 a 86%, quando comparado com a aspiração por sonda e cultura da secreção do intestino delgado, que é o teste padrão ouro para o diagnóstico desta condição (KHOSHINI et al., 2008; GASBARRINI et al., 2009). Em consequência, nós não podemos excluir a presença de resultados falso-negativos ou falso-positivos. Entretanto, o processo de aspiração duodenal é invasivo, pouco disponível, oneroso e demanda um tempo maior de realização, tornando-se inviável na prática clínica diária (REZAIE et al., 2016; GASBARRINI et al., 2009). Já a quantificação do H₂ e CH₄ expirados através do TR representa um processo mais simples e de fácil realização, mais barato e amplamente aplicável no diagnóstico da SBID (BURES et al., 2010; KHOSHINI et al., 2008; GASBARRINI et al., 2009).

Outro fato a se destacar é que o número de pacientes com DC que apresentavam SBID pode não refletir a real prevalência desta condição naqueles atendidos na comunidade geral. Os pacientes incluídos no presente estudo eram acompanhados em um sistema de assistência médica terciária, onde normalmente há doenças mais graves, com maior propensão a ter complicações que propiciem a ocorrência do SBID, como nas formas estenosantes da doença (MISHKIN et al., 2002; SHAH et al., 2019; SÁNCHEZ-MONTES et al., 2014). Este é um dado relevante, pois o mesmo pode levar a ocorrência de algum viés levando a maior prevalência de SBID nos indivíduos por nós estudados que na população global de pacientes com DC. Deste modo nossos resultados devem ser interpretados dentro de um contexto apropriado, levando-se em consideração os fatos acima descritos.

Por fim, novos estudos longitudinais e prospectivos são necessários para avaliar se a possível presença de SBID sintomática/assintomática na DC acarretará distúrbios metabólicos e nutricionais nestes pacientes e qual seria o impacto clínico do tratamento do SBID nos pacientes com DC.

7 CONCLUSÃO

SBID mostrou ser uma condição altamente prevalente em pacientes brasileiros adultos com DC. O fenótipo estenosante, especialmente, foi um forte preditor de SBID neste cenário clínico. Nenhum dos sintomas avaliados foi associado à presença de SBID. Os médicos necessitam lembrar-se desta possibilidade diagnóstica em pacientes com DC, notavelmente naqueles com doença fibroestenósante. A estratégia para o *screening* individualizado seguido por tratamento apropriado deveria ser realizada como parte da melhora da qualidade de cuidados a ser oferecida para os pacientes com DC.

REFERÊNCIAS

- ACHUFUSI TGO et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. **Cureus**, v. 12, n. 6, p. 8860, 2020.
- ARUMUGAM M et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**. London, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 2011.
- BELEI O et al. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth among overweight and obese children and adolescents. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab**, v. 30, p. 1161–1168, 2017.
- BEST WR et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology**, 70:439-44, 1976.
- BOHM M, SIWIEC RM, WO JM. Diagnosis and Management of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. **Nutrition in Clinical Practice**, Baltimore, v. 28, n. 3, p. 289-299, 2013.
- BURES J et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. **World Journal of gastroenterology**. Beijing, v. 16, n. 24, p. 2978-2990, 2010.
- CAMP JG et al. Patterns and scales in gastrointestinal microbial ecology. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 136, n. 6, p. 1989-2002, 2009.
- CASTIGLIONE F et al. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. **Alimentary pharmacology and therapeutics**, Oxford, v. 18, n. 11-12 p.1107-1112, 2003.
- CASTIGLIONE F et al. Orocecal Transit Time and Bacterial Overgrowth in Patients with Crohn's Disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v. 31, n. 1, p. 63-66, 2000.
- CHOW J et al. Host bacterial symbiosis in health and disease. **Advances in immunology**, New York, v. 107, p. 243–274, 2010.
- DE LACY COSTELLO BP, LEDOCHOWSKI M, RATCLIFFE NM. The importance of methane breath testing: a review. **Journal of Breath Research**, Bristol, v. 7, n. 2, p. 024001, 2013.
- ECKBURG, P. B. **Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora**. *Science*, v. 308, n. 5728, p.1635-1638, 2005.
- EL KURI B et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. **Clin Transl Gastroenterol**. V. 10, n. 9, 2019.
- FASANO A et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. **Mov. Disord**. V. 28, p.1241–1249, 2013.

FIALHO A, FIALHO A, THOTA P, MCCULLOUGH AJ, SHEN B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **J. Gastrointestin. Liver Dis.** V. 25, p. 159–165, 2016.

FIOCCHI C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. **Gastroenterology**, v. 115, p. 182-205, 1998.

FREEMAN HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. **World J Gastroenterol.** V.20, n. 1, p. 31-36, 2014.

FUNAYAMA Y et al. Monitoring and antibacterial treatment of postoperative bacterial overgrowth in Crohn's disease. **Diseases of the Colon & Rectum**, Minnesota, v. 42, n. 8, p. 1072-1077, 1999.

GASBARRINI A et al. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 29 (Suppl 1), p. 1-49, 2009.

GATTA L, SCARPIGNATO C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 45, p. 604–16, 2017.

GHOSHAL UC et al. Low-grade small intestinal bacterial overgrowth is common in patients with non-alcoholic steatohepatitis on quantitative jejunal aspirate culture. **Indian J. Gastroenterol**, v. 36, p. 390–399, 2017.

GHOSHAL UC et al. The gut microbiota and irritable syndrome: friend or foe? **International Journal of Inflammation**, New York, v. 2012, p. 151085, 2012.

GHOSHAL UC, PARK H, GWEE KA. Bugs and irritable bowel syndrome: the good, the bad and the ugly. **J. Gastroenterol. Hepatol**, v. 25, p. 244–51, 2010.

GRACE E et al. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 38, n. 7, p. 674-688, 2013.

GRECO A et al. Glucose breath test and Crohn's disease: Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of therapeutic response. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 50, n.11, p. 1376-81, 2015.

GROVER M et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. **Neurogastroenterol Motil**, v. 20, p. 998–1008, 2008.

HANSEN, N; SAMS, A. The Microbiotic Highway to Health—New Perspective on Food Structure, Gut Microbiota and Host Inflammation. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p.1590-1608, 2018.

HARA AK, ALAM S, HEIGH RI, GURUDU SR, HENTZ JG, LEIGHTON JA. Using CT enterography to monitor Crohn's disease activity: a preliminary study. **Am J Roentgenol**, v. 190, p.1512–1516, 2008.

HARVEY RF, BRADSHAW JM. A simple index of Crohn's disease activity. **Lancet**, v. 1, p. 514, 1980.

IERARDI E, LOSURDO G, SORRENTINO C, GIORGIO F, ROSSI G, MARINARO A, ROMAGNO KR, DI LEO A, PRINCIPI M. Macronutrient intakes in obese subjects with or without small intestinal bacterial overgrowth: An alimentary survey. **Scand. J. Gastroenterol**, v. 51, p. 277–280, 2016.

IIVONEN MK, AHOLA TO, MATIKAINEN MJ. Bacterial overgrowth, intestinal transit, and nutrition after total gastrectomy: comparison of a jejunal pouch with Roux-en-Y reconstruction in a prospective random study. **Scandinavian journal of gastroenterology**, Oslo, v. 33, n. 1, p. 63–70, 1998.

JACOBS C, COSS ADAME E, ATTALURI A, VALESTIN J, RAO SS. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. **Aliment Pharmacol Ther**. 37:1103-11, 2013.

KHOSHINI R, DAI SC, LEZCANO S, PIMENTEL M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. **Dig Dis Sci**, v. 53, n. 6, p. 1443-54, 2008.

KLAUS J et al. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. **BMC Gastroenterology**, London, v. 9, n. 60, p. 1-8, 2009.

LEE JM, LEE KM. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. **Clin Endosc**, v. 49, n. 4, p. 370-5, 2016.

LEE, JM et al. Clinical significance of the glucose breath test in patients with inflammatory bowel disease. **Journal of gastroenterology and hepatology**, Melbourne, v. 30, n. 6, p. 990-4, 2015.

LEVINE A, SIGALL BONEH R, WINE E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. **Gut**. 2018.

LEVITT MD, BOND JH JR. Volume, composition, and source of intestinal gas. **Gastroenterology**, v. 59, p. 921–929, 1970.

LEVITT MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technic. **N Engl J Med**, v. 284, p. 1394–1398, 1971.

LIN HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. **JAMA**, v. 292, p. 852–858, 2004.

LINDBERG DA. Hydrogen breath testing in adults: what is it and why is it performed? **Gastroenterology Nursing**, Oxford, v. 32, n. 1, p. 19-24, 2009.

LOBATÓN T et al. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. **Journal of Crohn's and colitis**, Amsterdam, v. 7, n. 12, p. e641-51, 2013.

LOSURDO G et al. Breath testes for the non-invasive diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review with meta-analysis. **J Neurogastroenterol Motil**, v. 26, n. 1, p. 16-28, 2020.

LOSURDO G et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: a systematic review with pooled-data analysis. **Neurogastroenterol Motil**, v. 29, 2017.

LUPASCU A et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 22, p. 1157–1160, 2005.

MISHKIN D et al. The glucose breath test: a diagnostic test for small bowel stricture(s) in Crohn's disease. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v 47, n. 3, p. 489-494, 2002.

MONTALVO II et al. Bacterial overgrowth secondary to intestinal diverticulosis. **Revista española de enfermedades digestivas**, Madrid, v. 87, n. 7, p. 535-537, 1995.

MOWAT C et al. Omeprazole, Helicobacter pylori status and alterations in the intragastric milieu facilitating bacterial N- nitrosation, **Gastroenterology**, v. 119, p. 339-47, 2000.

NEALE G et al. The metabolic and nutritional consequences of bacterial overgrowth in the small intestine. **The American Journal of Clinical Nutrition**. Bethesda, v. 25, n.12, p. 1409-1417, 1972.

NEUT C et al. Changes in the Bacterial Flora of the Neoterminal Ileum After Ileocolonic Resektion for Crohn's Disease. **Am J Gastroenterol**, v. 97, p. 939-946, 2002.

NISHIDA A et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Clin J Gastroenterol**, v. 11, p. 1- 10, 2018.

OJETTI V et al. Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. **European review for medical and pharmacological sciences**, Rome, v. 13, n. 6, p.419–23, 2009.

PARLESAC A et al. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. New York, v. 51, n. 6, p. 768-773, 2003.

PASSOS MCF et al. Intestinal microbiota in digestive diseases. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 54, n. 3, p. 255-262, 2017.

PETRONE P et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Lower Gastrointestinal Symptoms and a History of Previous Abdominal Surgery. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 146, n. 4, p. 444-447, 2011.

PICCA A et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, p.1-15, 2018.

PIGNATA C et al. Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. **Gut**, London, v. 31, n. 8, p. 879-882, 1990.

PIMENTEL M, CHOW EJ, LIN HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. **The American journal of gastroenterology**, New York, v. 95, n. 12, p. 3503–6, 2000.

POLKOWSKA-PRUSZYŃSKA B et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: A review of the literature. **Arch. Dermatol. Res**, v. 311, p. 1–8, 2019.

PONNUSAMY K et al. Microbial community and metabolic comparasion of irritable bowel syndrome faces. **Journal of Medical Microbiology**, Edinburgh, v. 60, n. 6, p. 817-827, 2011.

PONZIANI FR, GERARDI V, GASBARRINI A. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Expert review of **gastroenterology and hepatology**, London, v. 10, n. 2, p. 215-227, 2016.

RANA S et al. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. **Diabetes technology and therapeutics**, Larchmont, v. 13, n. 11, p. 1115–20, 2011.

RANA SV et al. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. **Dig Dis Sci**, v. 58, n. 9, p. 2594-8, 2013.

REZAIIE A et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus. **Am J Gastroenterol**, v. 112, p.775–84, 2017.

RICCI JER et al. Small-Intestinal Bacterial Overgrowth is Associated With Concurrent Intestinal Inflammation But Not With Systemic Inflammation in Crohn's Disease Patients. **J Clin Gastroenterol**. v. 52, p. 530-36, 2018.

ROBINSON-PAPP J et al. Vagal dysfunction and small intestinal bacterial overgrowth: novel pathways to chronic inflammation in HIV. **AIDS**, v. 32, p. 1147–56, 2018.

ROLAND BC et al. Low ileocecal valve pressure is significantly associated with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). **Dig Dis Sci.**, v. 59, 6, p.1269-1277, 2014.

ROLAND BC et al. Obesity increases the risk of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) **Neurogastroenterol. Motil**, v. 30, n. 3, 2018.

RUTGEERTS P et al. Ileal dysfunction and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. **The Journal of Clinical Investigation**, Oxford, v. 11, p. 199-206, 1981.

SURI J, KATARIA R, MALIK Z, PARKMAN HP, SCHEY R. Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. **Medicine**. Baltimore, v. 97, 2018.

SÁNCHEZ-MONTES C et al. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. **World J Gastroenterol**. V. 20, n 38, p. 1399-4003, 2014.

SEKIROV I et al. Gut microbiota in health and disease. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 90, n.3, p. 859-904, 2010.

SHAH A et al. Systematic review and meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther**. V. 49, n. 6, p. 624-35, 2019.

SHAH A et al. Systematic review and meta-analysis: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic liver disease. **Semin Liver Dis**. V. 37, p. 388–400, 2017.

SHAH A et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. **Am J Gastroenterol**, v. 115, n. 2, p. 190-201, 2020.

SIGNORETTI M et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. **J Clin Gastroenterol**. V. 48 (Suppl 1), p. S52-S55, 2014.

SILVERBERG MS, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. **Can J Gastroenterol**. V. 19 (Suppl A), p. 5A-36A, 2005.

SU T, LAI S, LEE A, HE X, CHEN S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. **J Gastroenterol**. V. 53, n. 1, p. 27-36, 2018.

SURI J, KATARIA R, MALIK Z, PARKMAN HP, SCHEY R. Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. **Medicine**. Baltimore. V. 97, p.105-54, 2018.

TAN A.H et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat. Disord**. V. 20, p. 535–540, 2014.

TARNOPOLSKY MA et al. Bacterial overgrowth syndrome in myotonic muscular dystrophy is potentially treatable. **Muscle & Nerve**. New York, v. 42, n. 6, p. 853–855, 2010.

TaUBER M et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis patients with gastrointestinal symptoms. **Clin. Exp. Rheumatol.** V. 32(Suppl. 86):, p. S82–S87, 2014.

TRIANAFYLLOU K, CHANG C, PIMENTEL M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. **J Neurogastroenterol Motil.** V. 20, p. 31-40, 2014.

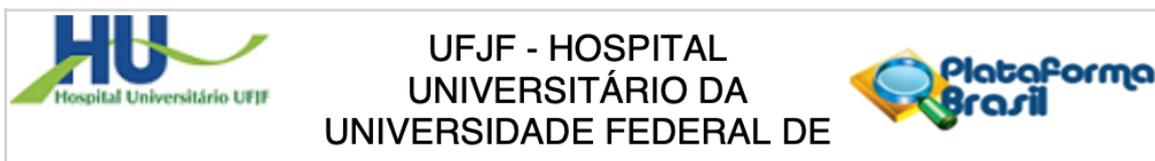
TURSI A et al. Assessment of orocecal transit time in different location of Crohn's disease and its possible influence on clinical response to therapy. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, London, v. 15, n. 1, p. 69-15, 2003.

TURSI A, BRANDIMARTE G, GIORGETTI G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. **The American journal of Gastroenterology**, New York, v. 98, n.4, p. 839–43, 2003.

WALSH AJ, BRYANT RV, TRAVIS SP. Current best practice for disease activity assessment in IBD. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** 13 (10):567-79, 2016.

ZALTMAN C et al. Diretrizes de doença de Crohn. **Int J Inflamm Bowel Dis.** Brazil, v. 4, n. 1, 2018.

APÊNDICE A - APROVAÇÃO PELO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DO INTESTINO DELGADO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: ESTUDO RETROSPECTIVO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Pesquisador: Julio Maria Fonseca Chebli

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62464016.7.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.987.681

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado de forma clara e adequada. O presente estudo retrospectivo tem como objetivo avaliar a prevalência e fatores associados ao SCBID em pacientes com doença de Crohn acompanhados no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do HU – CAS da UFJF, através da revisão de prontuários médicos.

Objetivo da Pesquisa:

O presente estudo retrospectivo tem como objetivo avaliar a prevalência e fatores associados ao SCBID em pacientes com doença de Crohn acompanhados no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do HU – CAS da UFJF, através da revisão de prontuários médicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A descrição dos riscos e benefícios está adequada: A presente pesquisa não expõe os pacientes a nenhum risco, pois trata-se de estudo retrospectivo a ser realizado através da coleta de dados em prontuários eletrônicos. Benefícios: A identificação dos fatores associados ao SBID em pacientes com DC é importante do ponto de vista clínico-epidemiológico para adoção de estratégias diagnósticas e terapêuticas para SBID direcionadas a estes pacientes em maior risco.

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n

Bairro: Dom Bosco

CEP: 36.038-330

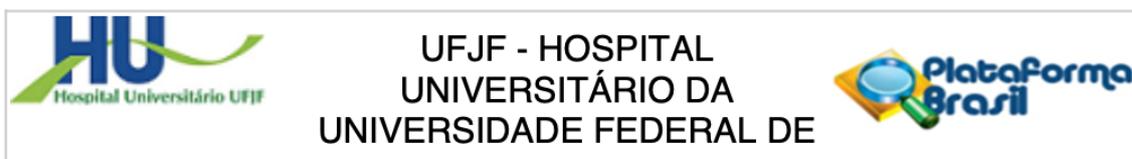
UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5336

Fax: (32)4009-5336

E-mail: cep.hu@uff.edu.br



Continuação do Parecer: 1.987.681

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante com avaliação de dados que poderão melhorar a prática clínica em pacientes com Doença de Crohn.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensa de TCLE concedida porque trata-se de pesquisa retrospectiva de dados de prontuário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência resolvida em anexo de arquivo: carta resposta a pendência.

carta_resposta_pendenica.pdf

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_811282.pdf	03/03/2017 15:31:11		Aceito
Outros	carta_resposta_pendenica.pdf	03/03/2017 15:30:51	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_detalhado_destacado.docx	03/03/2017 15:29:36	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_detalhado.docx	03/03/2017 15:29:19	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	28/11/2016 21:26:25	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Lattes.pdf	27/11/2016 22:10:12	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Cadastropesquisador.pdf	27/11/2016 22:09:23	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Cadastroprojeto.pdf	27/11/2016 22:08:52	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Declaradeviabilidade.pdf	20/11/2016 19:58:10	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensatcle.pdf	31/10/2016 11:06:41	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	31/10/2016 11:00:43	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaradeinfraestrutura.pdf	31/10/2016 10:51:25	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto.pdf	17/10/2016 12:45:56	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n

Bairro: Dom Bosco

CEP: 36.038-330

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5336

Fax: (32)4009-5336

E-mail: cep.hu@uff.edu.br



Continuação do Parecer: 1.987.681

Investigador	Projeto.pdf	17/10/2016 12:45:56	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
--------------	-------------	------------------------	-------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 28 de Março de 2017

Assinado por:

**Leticia Coutinho Lopes Moura
(Coordenador)**

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br

ANEXO A - COMPROVANTE DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO



Prevalence and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease: a retrospective study at a referral center

Journal:	<i>Arquivos de Gastroenterologia</i>
Manuscript ID	AG-2020-0064.R1
Manuscript Type:	Original Article
Areas of Expertise:	Inflammatory bowel disease, Small Intestinal Bacterial Overgrowth, Prevalence

Ricardo Viebig

26 de junho de 2020 11:57

RV

Arquivos de Gastroenterologia - Decision on Manuscript ID AG-2020-0064.R1

Para: erikabertges@yahoo.com.br

26-Jun-2020

Dear Dr. Bertges

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Prevalence and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease: a retrospective study at a referral center" in its current form for publication in the Arquivos de Gastroenterologia. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

We will get in touch with you soon to inform you about the edition.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos de Gastroenterologia, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
 Dr. Ricardo Viebig
 Associate Editor, Arquivos de Gastroenterologia
rviebig@gmail.com

ANEXO B – CÓPIA DO ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

Prevalence and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease: a retrospective study at a referral center

Prevalência e fatores associados ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado em pacientes com doença de Crohn: estudo retrospectivo em um centro de referência

ABSTRACT – Background – Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) appears to be common in patients with Crohn's disease (CD). The rate of SIBO has been estimated at 25-88% in this setting. However, different demographic, socioeconomic, and disease-related factors may exist between South American and North American or European populations that may limit the generalization of these findings, as the data are mainly derived from North American or European studies. **Objective** – We studied the prevalence and predictors of SIBO in CD outpatients. **Methods** – In this retrospective study, between June 2011 and June 2016, the medical records of 110 CD patients were assessed for presence of SIBO using the H₂/CH₄ glucose breath test. Univariate analysis was performed to investigate the potential association between SIBO and demographic, disease-related data, systemic markers of inflammation (C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate). **Results** – The SIBO rate was high in CD patients (30%). Patients with and without SIBO were comparable according to demographics, systemic inflammatory biomarkers, and disease characteristics, except to the stricturing phenotype more common in the SIBO-positive CD patients (48.5% vs. 19.5%, P=0.001). **Conclusion** – In Brazilian CD patients, SIBO is a highly prevalent condition. Stricturing phenotype demonstrated association with SIBO. An individualized screening plan followed by the timely treatment for SIBO should be carried out as part of quality of care improvement in CD individuals.

HEADINGS – Inflammatory bowel disease. Crohn's disease. Small intestinal bacterial overgrowth. Prevalence. Risk factors.

RESUMO – Contexto – O supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SBID) parece ser comum em pacientes com doença de Crohn (DC). A taxa de SBID tem sido estimada entre 25-88% neste cenário. Entretanto, diferenças demográficas, socioeconômicas e dos fatores relacionados à doença podem existir entre as populações da América do Sul e da América do Norte ou europeias que podem limitar a generalização destes achados, uma vez que os dados são derivados principalmente de estudos norte-americanos ou europeus. **Objetivo** – Estudar a prevalência e os preditores de SBID em pacientes ambulatoriais com DC. **Métodos** – Neste estudo retrospectivo os registros médicos de 110 pacientes com DC que haviam sido submetidos ao teste respiratório do hidrogênio e metano expirados para o diagnóstico de SBID, entre junho de 2011 e junho de 2016, foram avaliados. Análise univariada foi realizada para investigar a potencial associação entre SBID com os dados demográficos, relacionados à DC e marcadores sistêmicos

de inflamação (proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação). **Resultados** – A prevalência de SBID foi elevada em pacientes com DC (30%). Os pacientes com e sem SBID foram comparáveis de acordo com os dados demográficos e de biomarcadores de inflamação sistêmica, bem como das características da DC, exceto pelo fenótipo estenosante, mais comum nos pacientes com DC e SBID (48.5% vs. 19.5%, $P=0,001$). **Conclusões** – Em pacientes Brasileiros com DC, SBID é uma condição altamente prevalente. O fenótipo estenosante demonstrou associação com o SBID. O planejamento de um *screening* individualizado seguido por tratamento apropriado para SBID deve ser incluído como parte da melhoria na qualidade de cuidados a ser oferecida para os pacientes com DC.

Descritores – Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado; Prevalência; Fatores de Risco.

INTRODUCTION

Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) consists of increased and/or abnormal microbiota comprising different bacterial species derived from the colonic flora that ascend to small intestine segments and may be associated with a myriad of gastrointestinal symptoms and extraintestinal complications.¹

The clinical diagnosis of SIBO is difficult to establish, as its most common symptoms are observed in several disorders, delaying its detection and early treatment.² The main complaints reported by patients with SIBO include bloating, flatulence, abdominal pain and/or discomfort, and diarrhea.^{2,3} The presence of more than 10^5 colony-forming units per milliliter (CFU/ml) of colonic-type bacteria in jejunal aspirate culture is the traditionally accepted gold standard for diagnosing SIBO.⁴ However, it is a difficult and invasive, time-consuming and costly technique that is subject to sample contamination.^{2,4} In clinical practice, culturing has been replaced by hydrogen breath testing.^{3,4} The principle of these tests is that colonic bacteria have the ability to metabolize nonabsorbable carbohydrates into hydrogen (H_2) and/or methane (CH_4) gas, which are readily absorbed through the intestinal epithelium, to finally be excreted in expired air.⁵ The two main tests used in clinical practice are the hydrogen breath test using glucose or lactulose as substrates; notably, the test that uses the former substrate shows higher accuracy.^{6,7}

Crohn's disease (CD) is a multisystemic chronic inflammatory disease that is transmural, immune-mediated and, thus far, incurable and affects any part of the gastrointestinal tract.⁸ SIBO seems to be a common condition in patients with CD, with an estimated prevalence between 25% and 88%,² and predominant in patients with

gastrocolic or jejunocolic fistulas, stasis of intestinal contents, colo-ileal reflux caused by the loss of the ileocecal valve, surgical blind loop, intestinal obstruction and different types of motility disorders.^{1,9}

Despite the well-known association of SIBO and CD, there are few published studies with a large patient sample.^{3,6} In many cases, SIBO in patients with CD is underdiagnosed due to the similarity of symptoms between the two diseases, and in some patients, SIBO can mimic CD exacerbation. Consequently, unnecessary therapies may be instituted, such as corticosteroids, immunosuppressants and biologics, resulting in increased costs and risks of adverse effects, in addition to not leading to significant improvement in the clinical status. In turn, the simple administration of antibiotics (one-time or multiple-cycle treatment) can be sufficient to resolve symptoms in these individuals.^{3,10} In the clinical scenario of CD complicated by SIBO, bacterial overgrowth may cause disturbances in the small intestine mucosa with consequent defects in the brush border and deconjugation of bile salts, sometimes causing or exacerbating fat malabsorption, micronutrient deficiencies, anemia and weight loss.¹

Knowing the prevalence and the predisposing factors of SIBO in a population of patients with CD in our setting is important so that we can establish strategies aimed at the diagnosis and treatment of patients at greater risk of presenting this clinical association.

This retrospective study evaluated the prevalence of and factors associated with SIBO in patients with CD followed-up at the Inflammatory Bowel Diseases Center (IBD), University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora – HU-UFJF), located in Minas Gerais, Brazil.

METHODS

Study design

In this retrospective study, all the electronic medical records of adult patients (\geq 18 years old) with CD followed-up at the HU-UFJF IBD Center were reviewed to identify patients who underwent the hydrogen and methane breath test for investigation of SIBO in the period from June 2011 to June 2016. The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional Research Ethics Committee.

Analysis of electronic medical records

The diagnosis of CD was previously established by a combination of clinical, radiological, endoscopic and anatomical-pathological findings.¹¹

The medical records of patients with any of the following criteria were excluded from analysis: age under 18 years; presence of any infection; history of upper gastrointestinal tract surgery; presence of a stoma; history of colonoscopy preparation in the four weeks preceding the breath test; use of antibiotics or proton pump inhibitors in the four weeks preceding the breath test; concomitant diseases for which the prevalence of SIBO has been previously shown to be high, such as irritable bowel syndrome, multiple intestinal surgeries (but not a single intestinal resection), short bowel syndrome, celiac disease, chronic pancreatitis, liver cirrhosis, diabetes, nonalcoholic steatohepatitis, immunodeficiency syndromes, connective tissue diseases, chronic renal failure and neurological diseases.^{1,2} The medical records of pregnant or lactating women were not included in the analysis because breath tests are typically not performed in these conditions.

Demographic and CD-related characteristics

Once the patients with CD who underwent the breath test were identified, the eligibility criteria and clinical history were analyzed. The following data from the electronic medical records were compiled: sex, age, weight, height, body mass index (BMI), current smoking status and possible associated chronic diseases. CD-related characteristics were recorded, including time since diagnosis, patient age at diagnosis, disease location and behavior according to the Montreal classification,¹² disease activity (active or in remission), drugs in use at the time of the breath test and CD-related surgical history. Clinical indices, the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) and the Harvey-Bradshaw Index (HBI) were used to quantify CD activity. Thus, a CDAI score <150 indicated remission, and higher scores indicated active disease; a HBI score ≥ 5 indicated active disease.¹³

The presence or absence of symptoms consistent with SIBO, such as diarrhea (≥ 3 watery or soft bowel movements per day), abdominal pain, bloating and flatulence, was recorded for each patient when present within three months before undergoing the breath test. To evaluate inflammation, the plasma levels of C-reactive protein (CRP) and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) were considered when they were available within one month before undergoing the breath test. An increase in ESR >20 mm/hour and CRP >5 mg/L were considered to be elevated.

Hydrogen and methane breath test

The breath test protocol performed at the HU-UFJF IBD Center was as follows. One day before the breath test, patients were instructed to consume a diet low in fiber and carbohydrates and without dairy products. After 12 hours of fasting, patients were instructed to brush their teeth and wash their mouth with a chlorhexidine solution at least two hours before the test. Thus, false-positive results due to high baseline levels of H₂ or CH₄ resulting from bacterial fermentation in the oral cavity could be avoided.⁷ Patients were instructed to avoid smoking cigarettes and/or performing physical activity two hours before and during the test, preventing any respiratory influence on the expired H₂/CH₄ levels.

The tests were performed by professionals trained to perform the procedure, using a solution containing 50 g of glucose in 200 ml of water. A first sample of exhaled air after fasting was collected into a plastic bag, and then the substrate was administered. New samples were collected every 15 minutes in the first hour and every 30 minutes in the second hour, for a total of seven samples per patient, over a period of 120 minutes. The samples were then read on a BreathTracker DP® (QuinTron Instrument Company, Milwaukee, WI, USA). The presence of SIBO was defined as an increase in exhaled H₂ and/or CH₄ higher than 12 parts per million (ppm) relative to the baseline value in at least two consecutive samples within two hours.^{1,2}

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). The quantitative variables are expressed as the median and range or as the mean \pm standard deviation when normally distributed, and the categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies. Descriptive statistics for all relevant variables for the groups were calculated. For data analysis, the patients were divided into two groups (individuals with and without SIBO) according to the results of the breath test. The comparisons between groups as well as possible relationships between the presence of SIBO and sociodemographic characteristics, CD-related data and serum inflammatory biomarkers were analyzed using Student's *t* test for independent samples, Pearson's chi-square test or the Mann-Whitney *U* test, when appropriate. For the purpose of comparison, the level of statistical significance was set to $P < 0.05$.

RESULTS

Study population

Among the 630 patients with CD followed-up at the IBD Center during the study period, 119 (18.9%) adult patients with CD had undergone the hydrogen and methane breath test. Of these, nine (7.6%) individuals were not included in the study because they did not meet the eligibility criteria: three had concomitant irritable bowel syndrome, two had recently used antibiotics, two had diabetes, one had steatohepatitis and one had celiac disease. Thus, the medical records of 110 patients (44 men, 66 women, mean age of 37.1 ± 19.1 years) were selected for the study (TABLE 1). The indications for performing the SIBO breath test were the presence of intestinal stenosis ($n = 31$) or internal fistula ($n = 20$), flatulence ($n = 21$), bloating ($n = 18$), diarrhea disproportionate to intestinal inflammation ($n = 16$) and "routine" ($n = 4$).

Hydrogen and methane levels expired in the breath tests

In the total CD population, 33 (30%) patients had SIBO. The mean baseline levels of H_2 and CH_4 in the breath tests were 7.2 ± 13.4 ppm and 4.9 ± 7.8 ppm, respectively. The mean peak excretion of H_2 was 19.7 ± 39.7 ppm and of CH_4 was 11.6 ± 25.3 ppm (TABLE 1). The mean baseline levels of H_2 and CH_4 were 9.1 ± 16.4 ppm and 7.4 ± 10.2 ppm, respectively, in patients with CD and SIBO and 7.5 ± 13.8 ppm and 6.3 ± 9.1 ppm, respectively, in patients with CD without SIBO ($P > 0.05$ for both comparisons). While the mean peak H_2 excretion was 35.3 ± 66.2 ppm in patients with CD and SIBO and 11.2 ± 33.1 ppm in patients with CD without SIBO ($P = 0.001$), the former had a mean peak CH_4 excretion of 12.8 ± 18.3 ppm, and the latter had a mean peak CH_4 excretion of 9.4 ± 26.7 ppm ($P = 0.24$) (TABLE 2).

Twenty-two (66.7%) of the 33 patients with CD and SIBO were diagnosed based on an increased level of expired H_2 only, five (15.1%) on an increased level of expired CH_4 only and six (18.2%) on increased expired levels of both H_2 and CH_4 .

Association of SIBO with clinical data and inflammatory biomarkers in CD

TABLE 3 summarizes the demographic and clinical characteristics of the population with CD regarding to the presence of SIBO. Patients with concomitant CD and SIBO did not differ significantly from those with negative breath tests for SIBO in terms of demographics, BMI, smoking, location of CD, disease duration, previous intestinal resection, treatment with corticosteroids, immunomodulators or anti-TNF- α agents.

Similarly, there were no significant differences between the patients with and without SIBO in terms of mean CDAI score (156 vs. 146, respectively; $P = 0.62$) or HBI score (4.2 vs. 3.9, respectively; $P = 0.69$). Of the patients with SIBO, 26 (79%) had a CDAI score <150 , and 22 (66.7%) had an HBI score <5 . In comparison, 66 (85.7%) patients without SIBO had a CDAI score <150 , and 58 (75.3%) had an HBI score <5 ($P > 0.05$ for both comparisons). In contrast, individuals with SIBO were significantly more likely to have a stenosing phenotype than were patients without SIBO (48.5% vs. 19.5%), while the latter had nonstenosing and nonpenetrating disease more often than the former (30.3% vs. 64.9%, $P = 0.001$ for both comparisons).

The main symptoms reported by patients with SIBO were abdominal pain (37.3%), diarrhea (30.9%), flatulence (19.1%) and bloating (16.4%) (TABLE 1). All reported symptoms were comparable between patients with and without SIBO (TABLE 3). Likewise, there was no difference in CRP levels or ESR elevation between the groups (TABLE 2).

DISCUSSION

In this retrospective study, SIBO was found to be a very prevalent disorder (30%) in adult patients with CD, particularly in patients with a stenosing phenotype. The high prevalence of SIBO observed can be explained, at least in part, by the fact that in CD, there are several predisposing factors for SIBO, such as surgery involving the gastrointestinal tract, especially ileocecal resection, dysmotility and stenoses or fistulas.¹⁴ The rate of SIBO in this study is in agreement with that reported in other studies in patients with CD, ranging from 15% to 45%,^{3,15,16,17,18} suggesting that SIBO is a common complication in patients with CD in various populations worldwide. Ricci et al.¹⁸ found an increased prevalence of SIBO in patients with CD compared to controls (32.6% vs. 12.4%). In a recent systematic review and meta-analysis analyzing the prevalence of SIBO in patients with IBD conducted by Shah et al., which included 10 studies and a total of 846 patients with CD, the mean prevalence of SIBO was 25.4%, very similar to our findings.¹⁷

In the present study, the presence of stenosis was associated with SIBO (48.5% vs. 19.5%), which is in accordance with data from the literature, as demonstrated by a systematic review of five case-control studies, which showed that the mean prevalence of SIBO in patients with fibrostenosing CD was 39.7%, whereas in those with CD with an inflammatory phenotype was 21.19%; i.e., the presence of stenosis increased by 7.5 times the odds of occurrence of SIBO in patients with CD.¹⁷ The strong association

of the stenosing phenotype with the presence of SIBO may be because stenoses located in the small intestine or in anastomoses cause stasis and prolonged intestinal transit, which favors jejunoileal bacterial proliferation.^{3,6}

In our study, there was no association of SIBO with a history of intestinal resection, a result that differs from some studies^{10,19} but that agrees with others.^{18,20} Surgeries that affect the integrity of the ileocecal valve may be followed by changes in the bacterial colonization of the proximal ileum, mainly characterized by an increase in gram-negative species. The removal of the physiological barrier represented by the ileocecal valve allows reflux of colonic bacteria into the small intestine.²¹ Shah et al. observed that a history of bowel surgery, especially resection of the ileocecal valve, increased the odds of SIBO in patients with CD by 2.4-fold.¹⁷ The fact that we excluded from the analysis patients with CD who had undergone more than two intestinal surgeries, which predispose patients to the development of SIBO, could explain the lack of association between SIBO and prior intestinal resection in the present study. One previous surgery involving a resection of less than 100 cm of the small intestine or a partial colon resection was accepted because, in general, it does not significantly interfere with intestinal transit.

Interestingly, the results for the parameters used to assess clinical activity (CDAI and HBI) and inflammation in CD (CRP and ESR) were not significantly different in patients with and without SIBO. Curiously, most patients with SIBO had CDAI and HBI scores compatible with clinical remission. This finding is in agreement with that of other studies.^{3,6,18} It is important to note that some of the symptoms used in HBI and CDAI scores, such as abdominal pain and diarrhea, are common to both SIBO and CD, which can be a limitation when analyzing a possible relationship between the presence of SIBO and these scores. In our series, intestinal inflammation was not evaluated by fecal calprotectin measurements, due to the unavailability of this test at the time the SIBO tests were performed, but it that was reviewed by Lee et al.²², who showed no significant difference in mean fecal calprotectin levels between patients with CD and positive and negative breath tests (849.34 mg/g vs. 1,035.96 mg/g, respectively; $P = 0.20$). Although we did not evaluate mucosal healing in this series, the data from this study and from some studies suggest that even in patients with CD in clinical remission, the presence of SIBO should be considered and carefully investigated. Studies evaluating endoscopic healing are necessary to determine the true relationship between SIBO and mucosal inflammation.

It should be noted that in this population of patients with CD, there was no significant difference in serum CRP levels or in ESR between those with and without SIBO, which suggests that bacterial overgrowth restricted to the small intestine is not

associated with systemic or intestinal inflammation in this clinical setting. It is well known that in SIBO, there is an increase in the release of bacterial products and serum endotoxins and, consequently, of pro-inflammatory cytokines.²³ Riordan et al.²⁴ investigated patients with SIBO by culturing luminal secretions from the proximal small intestine and measuring concentrations of luminal interferon- γ , interleukin (IL)-6, and TNF- α and found that the mucosal production of IL-6 was increased. However, it is possible to speculate that the secretion of intraluminal cytokines in patients with SIBO is not of sufficient magnitude to trigger a systemic inflammatory response.

No significant association between any of the symptoms and SIBO was observed in this study. A systematic review by Grace et al.² reported diarrhea as the predominant symptom in SIBO, followed by abdominal pain and bloating. Other researchers also evaluated the possible clinical usefulness and predictive value of clinical complaints for the diagnosis of SIBO in various clinical settings and reported nonspecificity and low accuracy of symptoms for the diagnosis of SIBO, as they are also present in many individuals with other gastrointestinal conditions.^{19,25,26} Thus, the exclusive assessment of symptoms cannot be used to identify the occurrence of SIBO in CD. In turn, considering the retrospective nature of this study, we cannot rule out the hypothesis that the complaints presented by the evaluated patients were identified and recorded at levels lower than the actual levels, which could bias the results corresponding to the symptoms presented. Another limitation of the present study is that endoscopic remission was not ruled out; therefore, in some cases, the symptoms may be caused by intestinal activity that was not detected by the methods used (i.e., CDAI, HBI, CRP and ESR).

Concentrations of H₂ and CH₄ in the exhaled air after the administration of glucose are widely used for the diagnosis of SIBO.²⁷ Notably, in this retrospective study, both the amount of H₂ and CH₄ were measured in expired air, which increases the sensitivity of the breath test to detect the presence of SIBO.^{2,7} Furthermore, 8% to 27% of humans have no measurable amount of H₂ gas produced by their intestinal microbiota, producing only CH₄^{7,28}, and 14 to 35% of colonic bacteria are methane producers, which increases the value of measuring the latter gas and not only expired H₂.²⁹ Indeed, in our observations, five (15.1%) patients with CD were identified as having SIBO by increased expired CH₄ only.

The present study has several methodological limitations that could require the results found be reproduced in other studies. Because it is a cross-sectional study that assessed the occurrence of SIBO only at the time of the breath test, it may lead to results that do not reflect its actual prevalence because the clinical outcome of SIBO in patients

with CD is unknown, and this condition may have an alternating course of spontaneous resolution and recurrence.^{4,16} Another aspect to be considered is the fact that the sensitivity of the H₂ and CH₄ breath test for the diagnosis of SIBO ranges from 20 to 93% and the specificity ranges from 30 to 86% compared with aspiration and culture of small intestine secretions, which is the gold standard test for the diagnosis of this condition.^{5,7} Consequently, we cannot exclude the presence of false-negative or false-positive results. However, the duodenal aspiration process is invasive, not widely available, costly and requires a longer time to complete, making it unfeasible in daily clinical practice.^{4,7} Quantification of expired H₂ and CH₄ through the breath test is a simpler and easier to perform procedure, less expensive and widely applicable for the diagnosis of SIBO.^{1,5}

Another factor that should be highlighted is that the number of patients with CD who presented SIBO may not reflect the actual prevalence of this condition in the overall community of CD patients. The patients included in the present study were followed-up in a tertiary level medical care system, where typically there are more severe diseases with a greater propensity of complications that may lead to the occurrence of SIBO.^{6,17,20} This is a relevant factor because it may lead to the occurrence of bias, resulting in a higher prevalence of SIBO in the individuals studied by us than in the overall population of patients with CD. Also, we did not evaluate fecal calprotectin levels, endoscopic and cross-sectional exams for ruling out intestinal inflammation in this CD population. Studies evaluating endoscopic healing are necessary to determine the true relationship between SIBO and mucosal inflammation. Thus, our results should be interpreted within an appropriate context, considering the factors discussed above.

Lastly, further longitudinal and prospective studies are needed to assess whether the possible presence of symptomatic/asymptomatic SIBO in CD leads to metabolic and nutritional disorders in these patients and what would be the clinical impact of the treatment of SIBO in patients with CD. In meanwhile, a reasonable strategy for implementation in clinical practice would be to perform an individualized screening for SIBO followed by appropriate treatment in patients with remission CD that present on disease course with persistent gastrointestinal symptoms and/or unexplained metabolic and nutritional disorders. This approach can contribute to improving the quality of care of patients with CD.

CONCLUSION

SIBO was a highly prevalent condition in CD patients. In addition, a stenosing phenotype was a predictor of SIBO in this clinical scenario. Physicians need to remember this diagnostic possibility in patients with CD, notably in those with fibrostenosing disease. Individualized screening followed by appropriate treatment is a suggested strategy to improve the quality of care of patients with CD.

REFERENCES

1. Bures J, Cyrans J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (24):2978-90.
2. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth-prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38 (7):674-88.
3. Klaus J, Spaniol U, Adler G, Mason RA, Reinshagen M, von Tirpitz CC. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9:61.
4. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: [an](#) Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18:8.
5. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2008; 53 (6):1443-54.
6. Mishkin D, Boston FM, Blank D, Yalovsky M, Mishkin S. The glucose breath test: a diagnostic test for small bowel stricture(s) in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2002; 47 (3):489-94.
7. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al.; 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29 (Suppl 1):1-49.
8. Chebli JM, de Abreu NC, Chebli LA, Reboredo MM, Pinheiro HS. Intestinal spirochetosis: an unusual cause of IBD flare-up during anti-TNF therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2016; 31(3):745-6.
9. Enko D, Halwachs-Baumann G, Stolba R, Mangge H, Kriegshäuser G. Refining small intestinal bacterial overgrowth diagnosis by means of carbohydrate specificity: a proof-of-concept study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9 (3):265-72.
10. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, Petrelli G, Amalfi G, et al. Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2000; 31 (1):63-6.
11. Lee JM, Lee KM. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc*. 2016; 49 (4):370-5.
12. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19 (Suppl A):5A-36A.
13. Walsh AJ, Bryant RV, Travis SP. Current best practice for disease activity assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13 (10):567-79.
14. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (1):31-6.

15. Rana SV, Sharma S, Malik A, Kaur J, Prasad KK, Sinha SK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2013; 58 (9):2594-8.
16. Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, et al. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 (11-12):1107-12.
17. Shah A, Morrison M, Burger D, Martin N, Rich J, Jones M et al. Systematic review and meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49 (6):624-35.
18. Ricci JER, Chebli, LA, Ribeiro TCR, Castro ACS, Gaburri PD, Pace FHL, et al. Small-Intestinal Bacterial Overgrowth is Associated With Concurrent Intestinal Inflammation But Not With Systemic Inflammation in Crohn's Disease Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52:530-36.
19. Greco A, Caviglia GP, Brignolo P, Ribaldone DG, Reggiani S, Sguazzini C, et al. Glucose breath test and Crohn's disease: Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of therapeutic response. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50 (11):1376-81.
20. Sánchez-Montes C, Ortiz V, Bastida G, Rodríguez E, Yago M, Beltrán B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (38):1399-4003.
21. Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membré J-M, Ledermann E, Gambiez L, et al. Changes in the Bacterial Flora of the Neoterminal Ileum After Ileocolonic Resection for Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2002, 97:939-946.
22. Lee JM, Lee KM, Chung YY, Lee YW, Kim DB, Sung HJ, et al. Clinical significance of the glucose breath test in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30:990-994.
23. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O'Mahony L, Shanahan F, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig Dis Sci.* 2011; 56 (5):1524-34.
24. Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. Mucosal cytokine production in small-intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31(10):977-84.
25. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, Valestin J, Rao SS. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37:1103-11.
26. Signoretti M, Stigliano S, Valente R, Piciocchi M, Delle Fave G, Capurso G. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48 (Suppl 1): S52-S55.

27. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112:775–8.
28. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014; 20:31-40.
29. Ghoshal UC, Park H, Gwee KA. Bugs and irritable bowel syndrome: the good, the bad and the ugly. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 25: 244–51.

TABLE 1. Demographic characteristics, symptoms and results of the hydrogen and methane breath test for SIBO in patients with Crohn's disease.

Characteristic	Patients
Sex F/M, n (%)	66 (60)/44 (40)
Age (years)*	37.1 ± 19.1
BMI (kg/m ²)*	23.9 ± 8.8
Active smoking, n (%)	9 (8.2)
Symptoms (more than one symptom possible), n (%)	
Abdominal pain	41 (37.3)
Bloating	34 (30.9)
Flatulence	21 (19.1)
Diarrhea	18 (16.4)
Breath test	
SIBO, n (%)	33 (30)
Baseline H ₂ level (ppm)*	7.2 ± 13.4
Baseline CH ₄ level (ppm)*	4.9 ± 7.8
Peak H ₂ level (ppm)*	19.7 ± 39.7
Peak CH ₄ level (ppm)*	11.6 ± 25.3

*Mean ± standard deviation

Abbreviations: SIBO = small intestinal bacterial overgrowth; F = female; M = male; BMI = body mass index; H₂ = hydrogen in expired air; CH₄ = methane in expired air; ppm = parts per million.

TABLE 2. Baseline inflammatory biomarkers and results of the hydrogen and methane breath test in patients with Crohn's disease according to the presence of SIBO.

	SIBO	Without SIBO	<i>P</i>
CRP (mg/L)†	1.4 (0.5-19).	1.7 (0.5-320)	0.64
CRP >5 mg/L, n (%)	8 (24.2)	18 (23.4)	0.92
ESR (mm/h)†	12 (5-45)	15 (2-90)	0.59
ESR >20/h, n (%)	9 (27.3)	19 (24.6)	0.77
Breath test			
Baseline H ₂ level (ppm)*	9.1 ± 16.4	7.5 ± 13.8	0.48
Baseline CH ₄ level (ppm)*	7.4 ± 10.2	6.3 ± 9.1	0.34
Peak H ₂ level (ppm)*	35.3 ± 66.2	11.2 ± 33.1	0.001
Peak CH ₄ level (ppm)*	12.8 ± 18.3	9.4 ± 26.7	0.24

†Median (range); *Mean ± standard deviation

Abbreviations: SIBO = small intestinal bacterial overgrowth; CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate; H₂ = hydrogen in expired air; CH₄ = methane in expired air.

TABLE 3. Demographic and clinical characteristics of patients with Crohn's disease according to the presence of SIBO.

	SIBO	Whitout SIBO	<i>P</i>
Sex, n (%)			0.73
Female	19 (57.6)	47 (61)	
Male	14 (42.4)	30 (39)	
Age (years)*	36.4 ± 15.1	37.5 ± 18.3	0.76
BMI (kg/m ²)*	23.5 ± 8.8	24.2 ± 7.8	0.68
Active smoking n (%)	3 (9)	6 (7.8)	0.82
CD location, n (%)			0.38
L1	15 (45.5)	31 (40.2)	
L2	5 (15.1)	21 (27.3)	
L3	39.4 (13)	25 (32.5)	
CD behavior n (%)			0.001
B1	10 (30.3)	50 (64.9)	
B2	16 (48.5)	15 (19.5)	
B3	7 (21.1)	12 (15.6)	
Disease duration (years)*	6.5 ± 8.9	7.2 ± 8.7	0.70
CDAI*	156 ± 99	146 ± 96	0.62
CDAI >150, n (%)	7 (21)	11 (14.3)	0.43
HBI*	4.2 ± 3.6	3.9 ± 3.7	0.69
HBI ≥ 5, n (%)	11 (33.3)	19 (24.7)	0.45
Previous intestinal resection, n (%)	10 (30.3)	16 (20.8)	0.28
Symptoms (more than one symptom possible), n (%)			
Abdominal pain	14 (42.4)	27 (35)	0.46
Diarrhea	11 (33.3)	23 (29.9)	0.72
Bloating	6 (18.2)	12 (15.6)	0.73
Flatulence	7 (21.2)	14 (18.2)	0.71
Current treatment, n (%)			
Corticosteroids	7 (21.1)	15 (19.5)	0.83
Immunomodulators	23 (69.7)	49 (63.3)	0.54
Anti-TNF-α agents	9 (27.2)	19 (24.7)	0.77

*Mean ± standard deviation

Abbreviations: SIBO = Small intestinal bacterial overgrowth; BMI = body mass index; CD = Crohn's disease; L1 = Ileal; L2 = Colonic; L3 = Ileocolonic; B1 = Nonstenosing, nonpenetrating; B2 = Stenosing; B3 = Penetrating; CDAI = Crohn's disease activity index; HBI = Harvey-Bradshaw Index.