

## Artigo Original

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

Prevalence and associated factors to the small intestinal bacterial overgrowth on Crohn's disease patients: a retrospective study in a reference center

Julio Maria Fonseca Chebli

Médico Gastroenterologista. Doutor. Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - Minas Gerais, Brasil. Coordenador do Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais e do Ambulatório de Pâncreas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora – Minas Gerais, Brasil. Pesquisador pelo CNPq.

Trabalho realizado na Divisão de Gastroenterologia, Departamento de Medicina, Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais-Brasil.

Conflito de Interesses: Julio Maria Fonseca Chebli tem atuado como *speaker* dos Laboratórios Abbott, Abbvie, Janssen e Takeda. O autor confirma que o conteúdo deste artigo não tem qualquer conflito de interesse.

## RESUMO

**Introdução:** Supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SBID) parece ser comum em pacientes com doença de Crohn (DC). A taxa de SBID tem sido estimada estar 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 Européias que podem limitar a generalização destes achados, uma vez que os dados são derivados principalmente de estudos norte-americanos ou europeus.

**Objetivos:** 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 foi fortemente associado com a presença de 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**

**Introduction:** 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.

**Objectives:** 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 H<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> 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%,  $P=0.001$ ).

**Conclusions:** In Brazilian CD patients, SIBO is a highly prevalent condition. Stricturing phenotype was strongly associated with the presence of 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.

**Key words:** Inflammatory Bowel Disease; Crohn's Disease; Small Intestinal Bacterial Overgrowth; Prevalence; Risk Factors.

## INTRODUÇÃO

O supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SBID) consiste numa colonização aumentada, constituída por diferentes espécies bacterianas derivadas a partir da flora colônica que ascendem para segmentos do intestino delgado, frequentemente associado com uma miríade de sintomas gastrointestinais e complicações extraintestinais.<sup>1</sup>

O diagnóstico clínico de SCBID é difícil de ser estabelecido uma vez que seus sintomas mais comuns são encontrados em diversas afecções, retardando a sua detecção e terapêutica precoces. As principais queixas relatadas pelos pacientes com SCBID incluem empachamento, flatulência, dor e/ou desconforto abdominais e diarreia.<sup>2</sup> A aspiração via enteroscopia e cultura do fluído jejunal persistem como método padrão-ouro no diagnóstico do SBID.<sup>3</sup> Doravante, trata-se de um procedimento de técnica difícil, passível de contaminação da amostra, demorado e de alto custo.<sup>2</sup> Por outro lado, os testes respiratórios do hidrogênio expirado são uma interessante alternativa aos testes de intubação para o diagnóstico de SBID.<sup>4</sup> O princípio destes testes é que bactérias colônicas apresentam a capacidade de metabolizar carboidratos não-absorvíveis em gás hidrogênio (H<sub>2</sub>) e/ou metano (CH<sub>4</sub>), os quais são prontamente absorvidos através do epitélio intestinal, para finalmente serem excretados no ar expirado.<sup>5</sup> Os dois principais testes utilizados na prática clínica são o teste respiratório do hidrogênio expirado utilizando a glicose ou a lactulose como substratos, sendo que o teste que utiliza o primeiro substrato apresenta maior acurácia que o que utiliza lactulose.<sup>6,7</sup>

A doença de Crohn (DC) é uma afecção inflamatória crônica multisistêmica, transmural, imuno-mediada, incurável até o momento e que afeta qualquer parte do trato gastrointestinal.<sup>8</sup> O SBID parece ser uma condição frequente nos pacientes com DC, como prevalência estimada entre 25% a 88%,<sup>2</sup> especialmente naqueles que possuem fístulas gastro-cólica ou jejuno-cólica, estase do conteúdo intestinal, refluxo cólico-ileal causado pela perda da valva íleocecal, alças cegas de confecção cirúrgica, obstrução intestinal e diferentes tipos de desordens de motilidade.<sup>1,9</sup>

Apesar de ser bem conhecida a associação de SBID e DC, há poucos trabalhos publicados com uma amostragem maior de pacientes.<sup>3,6</sup> 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. Consequentemente, 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 (tratamento único ou ciclos repetidos da medicação) seria o suficiente para a resolução dos sintomas nestes indivíduos.<sup>3,10</sup> No cenário clínico de DC complicada por SBID, adicionalmente, o sobrecrescimento 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 mal absorção de gorduras, deficiências de micronutrientes, anemia e perda de peso.<sup>1</sup>

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.

O presente estudo retrospectivo teve como objetivo avaliar a prevalência e os fatores associados ao SBID em pacientes com DC acompanhados em um Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), Minas Gerais.

## **MÉTODO**

### **Desenho do estudo**

Neste estudo retrospectivo procedeu-se a revisão de todos os prontuários eletrônicos de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com DC acompanhados no Centro de DII do HU-UFJF, visando identificar os pacientes que se submeteram ao teste respiratório do hidrogênio e metano expirados para investigação de SBID no período entre junho de 2011 e junho de 2016. O presente estudo encontra-se de acordo com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo nosso Comitê Institucional de Ética.

### **Análise dos prontuários eletrônicos**

O diagnóstico de DC foi estabelecido previamente por uma combinação de achados clínicos, radiológicos, endoscópicos e anátomopatológicos.<sup>11</sup>

Foram excluídos das análises os prontuários de pacientes que apresentassem quaisquer dos critérios registrados a seguir: idade menor de 18 anos de idade; história prévia de cirurgia do trato gastrointestinal alto; presença de um estoma; história de preparo de colonoscopia antecedendo quatro semanas a realização do teste respiratório; uso de antibióticos ou de inibidores de bomba de prótons nas quatro semanas que precederam a

realização do teste respiratório; concomitância de outras enfermidades cuja prevalência de SBID já foi previamente comprovada como elevada, 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.<sup>1,2</sup> Os prontuários de mulheres grávidas ou em fase de amamentação não foram incluídos na análise porque, normalmente, nestas condições, os testes respiratórios não são realizados.

### **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 seguintes dados dos prontuários eletrônicos foram compilados: gênero, idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), tabagismo corrente e possíveis doenças crônicas associadas. Registrou-se as variáveis relacionadas à DC, incluindo a duração da doença desde o diagnóstico, idade do paciente ao diagnóstico, localização e comportamento da doença de acordo com a classificação de Montreal,<sup>12</sup> atividade da doença, medicamentos em uso na ocasião de realização do teste respiratório e história cirúrgica relacionada à DC. Os índices clínicos, Índice de atividade da Doença de Crohn (IADC) e o Índice de Harvey-Bradshaw (HBI) foram usados para quantificar a atividade da DC. Assim, o escore IADC < 150 indicava remissão e escores maiores doença ativa; o escore HBI  $\geq 5$  indicava doença em atividade.<sup>13</sup>

A presença ou não de sintomas consistentes com SBID, tais como diarreia ( $\geq 3$  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 sistêmica, verificou-se os resultados plasmáticos da concentração de proteína C-reativa (PCR) e da velocidade de Hemossedimentação (VHS) quando disponíveis dentro de um mês antes da execução do teste respiratório. A elevação do VHS >20 (1ª hora) e da PCR > 5 mg/dL foram consideradas como aumentadas.

### **Teste respiratório do hidrogênio e metano expirados**

O protocolo do teste respiratório realizado no Centro de DII do HU-UFJF 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 clorexidine, pelo

menos duas horas antes do teste. Dessa forma, evitaram-se resultados falsos positivos decorrentes de níveis basais elevados de H<sub>2</sub> ou CH<sub>4</sub> por fermentação de bactérias da cavidade oral.<sup>7</sup> Os pacientes foram orientados a evitar a fumar cigarro e/ou realizar atividade física duas horas antes e no decorrer do teste, impedindo qualquer influência respiratória nos níveis de H<sub>2</sub>/ CH<sub>4</sub> 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 H<sub>2</sub> e/ou CH<sub>4</sub> exalados superior a 12 partes por milhão (ppm) em relação ao valor basal, em pelo menos duas amostras consecutivas dentro de duas horas.<sup>1,2,7</sup>

### **Análise estatística**

A análise estatística foi realizada usando SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). As variáveis quantitativas estão expressas como mediana e variação ou como média ± desvio padrão quando normalmente distribuídas e as variáveis categóricas expressas como número e porcentagem de pacientes. 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 características sócio-demográficas, dados relacionados à DC e biomarcadores inflamatórios séricos foram analisados utilizando-se o teste *t* Student, teste do qui-quadrado, ou o teste de Mann-Whitney *U*, quando apropriado. Para efeito de comparação, o nível de significância estatística foi estabelecido em  $P < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

### **População do estudo**

Entre o 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 teste respiratório do hidrogênio e metano expirados. Destes, nove (7,6%) indivíduos não foram incluídos no

estudo porque eles não satisfizeram os critérios de elegibilidade: três apresentavam síndrome do intestino irritável concomitante, dois haviam usado antibióticos recentemente, dois eram diabéticos, um apresentava esteato-hepatite e outro paciente tinha doença celíaca. Assim, 110 pacientes (44 homens, 66 mulheres, média de idade de  $37,1 \pm 29,5$  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 ( $n=20$ ), flatulência ( $n=21$ ), distensão abdominal ( $n=18$ ), diarreia desproporcional à inflamação intestinal ( $n=16$ ) e “rotina” ( $n=4$ ).

### **Níveis de hidrogênio e metano expirados nos testes respiratórios**

Na população total de DC, 33 (30%) pacientes apresentavam SBID. Níveis basais médios de  $H_2$  e  $CH_4$  nos testes respiratórios foram  $7,2 \pm 13,4$  ppm e  $4,9 \pm 7,8$  ppm, respectivamente; Os picos médios de excreção do  $H_2$  foi de  $19,7 \pm 39,7$  e de  $CH_4$   $11,6 \pm 25,3$  ppm (Tabela 1). Os níveis basais médios de  $H_2$  e  $CH_4$  foram  $9,1 \pm 16,4$  ppm e  $7,4 \pm 10,2$  ppm, respectivamente em pacientes com DC e SBID e  $7,5 \pm 13,8$  ppm e  $6,3 \pm 9,1$  ppm, respectivamente em participantes com DC sem SBID ( $P > 0,05$  para ambas as comparações). Enquanto os picos médios de excreção do  $H_2$  foram de  $35,3 \pm 66,2$  em pacientes com DC e SBID e  $11,2 \pm 33,1$  ppm em pacientes com DC sem SBID ( $P=0,001$ ), os primeiros tiveram um pico médio de excreção do  $CH_4$  de  $12,8 \pm 18,3$  ppm e os segundos de  $9,4 \pm 26,7$  ppm ( $P=0,24$ ) (Tabela 3).

Vinte e dois (66,7%) dos 33 pacientes com DC e SBID foram diagnosticados em base do aumento isolado no nível de  $H_2$  exalado, cinco (15,1%) no nível isolado de  $CH_4$  e seis (18,2%) nos níveis expiratórios aumentados de ambos,  $H_2$  e  $CH_4$ .

### **Associação entre SBID com dados clínicos e biomarcadores inflamatórios na doença de Crohn**

A Tabela 2 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 testes respiratórios 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-TNF- $\alpha$ . Similarmente, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com e sem SBID em termos de IADC médio (156 vs.146, respectivamente;  $P=0,11$ ) e no escore



HBI (4,2 vs.3,9, respectivamente;  $P= 0,15$ ). Dos pacientes com SBID, 26 (79%) tinha o escore IADC < 150 e 22 (66,7%) o HBI < 5. Em comparação, 66 (85,7%) pacientes sem SBID tinham o escore IADC < 150 e 58 (75,3%) o HBI < 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 (43.3% vs. 66.1%,  $P=0,001$  para ambas as comparações).

Os principais sintomas reportados pelos pacientes com SBID foram dor abdominal (42,4%), diarreia (33,3%), flatulência (21,2%) e distensão abdominal (18,2%). Todos os sintomas relatados foram comparáveis entre pacientes com e sem SBID (Tabela 2). Da mesma forma, não houve diferença nos níveis da PCR ou na elevação do VHS entre os grupos (Tabela 3).

## **DISCUSSÃO**

Neste estudo retrospectivo, SBID mostrou-se ser uma afecção muito 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 diversos fatores predisponentes para SBID, tais como dismotilidade intestinal, ressecções intestinais, stenoses e fistulas internas são conseqüências frequentemente notadas na história natural da doença.<sup>14</sup> Também a taxa de SBID do estudo corrente encontra-se em concordância com aquela reportada por outros investigadores em pacientes com DC, que variou de 20% a 45%,<sup>3,15,16</sup> sugerindo que SBID é uma complicação freqüente em pacientes com DC em diversas populações mundiais. A forte associação do fenótipo estenosante com a presença de SBID poderia ser devido ao fato de fibroestenoses localizadas no intestino delgado ocasionam estase e prolongamento do trânsito intestinal, os quais favorecem a proliferação bacteriana jejuno-ileal.<sup>6</sup>

Por outro lado, em nosso material, não houve associação de SBID com a história de ressecção intestinal prévia, resultado este díspare de alguns estudos,<sup>10,17</sup> mas de acordo com o observado por outros pesquisadores.<sup>18</sup> O fato de termos excluído da análise os pacientes com DC que apresentavam múltiplas cirurgias intestinais, as quais sabidamente predispõem os pacientes ao desenvolvimento de sobrecrecimento bacteriano poderia justificar a falta de associação entre SBID e ressecção intestinal prévia na presente pesquisa.<sup>1</sup>

Interessante que os resultados dos parâmetros usados para avaliar atividade da DC (IADC, HBI, PCR e VHS) não foram significativamente diferentes nos pacientes com e sem SBID concomitante. A maioria dos pacientes com SBID, curiosamente, apresentavam os escores IADC e compatíveis com remissão clínica. Não obstante, não se ter avaliado cura da mucosa nesta série, os dados deste estudo em nosso Centro de DII sugerem que mesmo em indivíduos com DC em remissão clínica a presença de SBID deve ser considerada e criteriosamente pesquisada.

Deve ser salientado que nesta população de pacientes com DC não se observou diferenças significantes nos níveis séricos de PCR e no VHS entre aqueles com e sem SBID, o que sugere que supercrescimento bacteriano restrito ao intestino delgado não se associa com inflamação sistêmica neste ambiente clínico. É bem reconhecido que no contexto de SBID, existe aumento na liberação de produtos bacterianos e de endotoxinas séricas, e conseqüentemente, de citocinas pró-inflamatórias,<sup>19</sup> Riordan e colaboradores<sup>20</sup> investigando pacientes com SBID por cultivar secreção luminal do intestino delgado proximal e dosar concentrações de interferon- $\gamma$  luminal, Interleucina (IL)-6, eTNF- $\alpha$ , encontraram que a produção mucosa de IL-6 estava aumentada. Em modelos animais, German e colegas<sup>21</sup> examinaram o papel de citocinas na imunopatogênese do SBID em cães da raça Pastor Alemão. Utilizando amostras de biopsias duodenais, a expressão do mRNA de várias citocinas foi determinada por reação de polimerização em cadeia semiquantitativa. Os níveis do mRNA das IL-2, IL-5, IL-12p40, do TNF- $\alpha$  e do transforming growth factor- $\beta$ 1 em cães com SBID foram significativamente maiores que aqueles em cães sem SBID. Entretanto, é possível especular que a secreção de citocinas intraluminal não seja de suficiente magnitude para desencadear a resposta inflamatória sistêmica.

Nenhuma associação estatisticamente significativa de qualquer sintoma com o SBID foi observado neste estudo. Outros investigadores também avaliaram a possível utilidade clínica e valor preditivo das queixas clínicas para o diagnóstico de SBID em diversos cenários clínicos e também relataram a inespecificidade e baixa acurácia dos sintomas no diagnóstico do SBID, já que se fazem presentes também em muitas das pessoas em que a mesma não ocorre.<sup>17,22,23</sup> 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 ao significado dos sintomas apresentados.

Existem vários problemas metodológicos utilizados no presente estudo que poderiam exigir que os resultados encontrados fossem reproduzidos em outros estudos. A evolução clínica do SBID nos pacientes com DC é desconhecida, embora saiba que esta condição pode ter um curso alternante de resolução espontânea e recorrências.<sup>4,16</sup> Assim uma investigação retrospectiva que avalie a ocorrência de SBID em pacientes com DC, apenas na ocasião da realização do teste respiratório, pode conduzir a resultados que não retratem sua realidade permanente, uma vez que a investigação realizada reflete apenas uma fração do tempo em que a mesma é estudada. Outro aspecto a ser considerado se refere ao fato de que a acurácia do teste respiratório do H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> expirados para diagnóstico do SBID está em torno de 70% quando comparado com a aspiração por sonda e cultura da secreção do intestino delgado, e que é o teste padrão ouro para o diagnóstico desta condição.<sup>7</sup> Em consequência, nós não podemos excluir a presença de resultados falso-negativos neste estudo em que utilizamos apenas o teste respiratório como processo de investigação. Não obstante, deve-se levar em conta que, ao contrário do teste respiratório, o processo de aspiração do conteúdo do intestino delgado é um processo invasivo e mais oneroso, demanda um tempo maior de realização, e sua realização se torna inviável na prática clínica diária, muitas vezes rejeitada pelos próprios pacientes em virtude do desconforto que acarreta.<sup>4,7</sup> Já a quantificação do H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> expirados através do teste respiratório, representa um processo mais simples e de fácil realização, mais barato e amplamente aplicável no diagnóstico da SBID.<sup>1,5,7</sup>

Deve-se também enfatizar que neste estudo retrospectivo tanto a quantidade de H<sub>2</sub> quanto de CH<sub>4</sub> foram mensurados no gás expirado, o que aumenta a sensibilidade do teste respiratório para detectar a existência do SBID.<sup>2,7</sup> Deve-se também destacar 8% a 27% dos humanos não tem quantidade de H<sub>2</sub> produzido por sua microbiota intestinal, em níveis detectáveis, produzindo em vez disso, apenas o gás CH<sub>4</sub>, o que valoriza o emprego da dosagem deste último gás e não apenas do H<sub>2</sub> expirado.<sup>7,24</sup> De fato, em nossas observações cinco (15%) dos pacientes com DC foram identificados como portadores de SBID, apenas pelo aumento do CH<sub>4</sub> expirado isoladamente. Outro fato a se destacar é que o número de casos de doentes com DC que apresentavam SBID, pode não refletir a real prevalência desta condição em doentes atendidos na comunidade geral. No presente estudo, os pacientes aqui avaliados, se encontravam em um sistema de assistência médica terciária, o que os tornam

mais propensos a apresentarem doença mais grave, com propensão maior a complicações e a condições que propiciem a ocorrência do SBID. Na realidade os doentes mais graves, especialmente com formas estenosantes da DC, são mais propensos à ocorrência de SBID.<sup>6,18</sup> Isto se deve ao fato de que o trânsito mais lento do conteúdo das alças intestinais favorece a proliferação bacteriana. Este é um dado relevante, pois o mesmo pode levar a ocorrência de algum viés levando a uma maior prevalência de SBID nos doentes 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 se avaliar se a possível presença de SBID assintomática na DC, acarreará distúrbios metabólicos e nutricionais nestes pacientes. É claro que, a confirmação de frequência significativa desta ocorrência, implicará na necessidade de investigações periódicas para seu diagnóstico, exigindo a adoção de tratamento adequado, como meio de promover uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com DC.

## **CONCLUSÕES**

SBID mostrou ser uma complicação altamente prevalente em pacientes Brasileiros adultos com DC. O fenótipo estenosante, especialmente, foi forte preditor de SBID neste cenário clínico. Os médicos necessitam lembrar-se desta possibilidade diagnóstica em pacientes com DC, notavelmente naqueles com doença fibrostenosante. 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**

1. Bures J, Cyrany 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 H<sub>2</sub>-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-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. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. German AJ, Helps CR, Hall EJ, Day MJ. Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Dig Dis Sci.* 2000; 45(1):7-17.
22. 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.
23. Signoretti M, Stigliano S, Valente R, Piciucchi M, Delle Fave G, Capurso G. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48 (Suppl 1):S52-S55.
24. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014; 20:31-40.

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

	Crohn's disease (n = 110)
Gênero (M:F)	44:66
Idade (anos) *	37,1±29,5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	23, 9±8,8
Tabagismo ativo n (%)	9 (8,2)
Sintomas (possível mais de um sintoma) n (%)	
Dor abdominal	35 (31,8)
Distensão abdominal	18 (16,4)
Flatulência	47 (45,4)
Diarreia	34 (30,9)
Teste respiratório	
SBID n (%)	33 (30)
Nível basal de H <sub>2</sub> (ppm)*	7,2±13,4
Nível basal de CH <sub>4</sub> (ppm)*	4,9 ±7,8
Nível do pico de H <sub>2</sub> (ppm)*	19,7±39,7
Nível do pico de CH <sub>4</sub> (ppm)*	11,6±25,3

\*- Média ± desvio padrão

Abreviações: SBID= supercrescimento bacteriano do intestino delgado; IMC= índice de massa corporea; H<sub>2</sub>= hidrogênio no ar expirado; CH<sub>4</sub>= metano no ar expirado



Tabela 2- 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 (M:F)	14:19	30:47	0,51
Idade (anos) *	36,4 ± 15,1	37,5 ± 18,3	0,59
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) *	23,5± 8,8	24,2± 7,8	0,38
Tabagismo ativo n (%)	3 (9)	6 (7,8)	0,88
Localização da DC (n) [L1/L2/L3]	16 /4 /13	31 /21 /25	0,72
Comportamento da DC (n) [B1/B2/B3]	15/16/8	44/15/12	0,001
Duração da doença (anos) *	6,5 ± 8,9	7,2 ± 8,7	0,91
IADC*	156± 99	146± 96	0,11
IADC > 150 n (%)	7 (21)	11 (14,3)	0,43
HBI*	4,2± 3,6	3,9± 3,7	0,15
HBI ≥ 5 n (%)	11 (33,3)	19 (24,7)	0,45
Ressecção intestinal prévia n (%)	10 (30,3)	16 (24,6)	0,10
Sintomas (possível mais de um sintoma) n (%)			
Dor abdominal	14 (42,4)	27 (35)	0,11
Distensão	6 (18,2)	12 (15,6)	0,63
Flatulência	7 (21,2)	14 (18,2)	0,59
Diarreia	11(33,3)	23 (29,9)	0,65
Tratamento atual n (%)			
Corticosteroides	7 (21,2)	15 (19,5)	0,63
Imunomoduladores	23 (69,7)	49 (63,6)	0,75
Agentes Anti-TNF- $\alpha$	9 (27,2)	19 (24,7)	0,55

\*- Média ± 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-estenotante, não penetrante; B2= estenotante; B3= penetrante; IADC= Índice de atividade da doença de Crohn; HBI = Índice de Harvey-Bradshaw.

Tabela 3– Biomarcadores inflamatórios sistêmicos 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)	<i>P</i>
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)	0,87
VHS (mm/h) †	12 (5-45)	15 (2-90)	0,59
VHS >20/h n (%)	9 (27,3)	19 (24,6)	0,64
Teste respiratório			
Nível basal de H <sub>2</sub> (ppm)*	9,1±16,4	7,5±13,8	0,48
Nível basal de CH <sub>4</sub> (ppm)*	7,4 ±10,2	6,3 ±9,1	0,34
Nível do pico de H <sub>2</sub> (ppm)*	35,3±66,2	11,2.±33,1	0,001
Nível do pico de CH <sub>4</sub> (ppm)*	12,8±18,3	9,4±26,7	0,24

† - Mediana (variação); \*- Média ± desvio padrão

Abreviações: SBID= supercrescimento bacteriano do intestino delgado; PCR= proteína C-reativa; VHS= Velocidade de hemossedimentação; H<sub>2</sub>= hidrogênio no ar expirado; CH<sub>4</sub>= metano no ar expirado