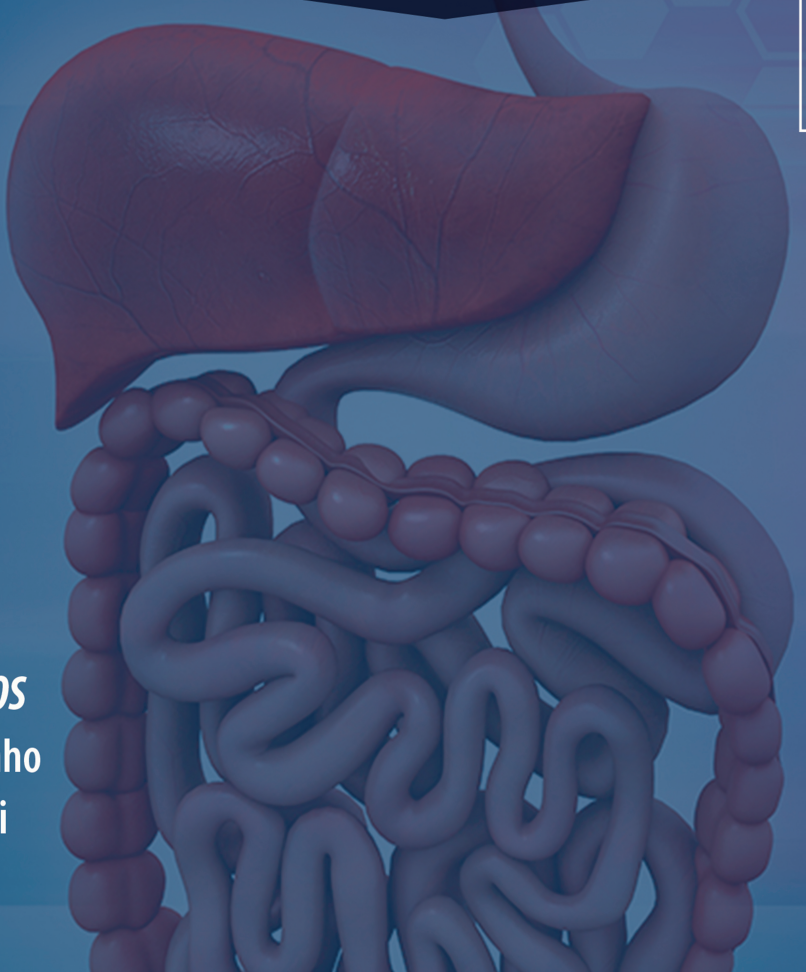
EDITORES
Schlioma Zaterka | Maria do Carmo Friche Passos | Décio Chinzon

Tratado de Gastroenterologia

Da graduação à pós-graduação

3ª edição



EDITORES ASSOCIADOS
James Ramalho Marinho
Marta Mitiko Deguti
Eli Kahan Foigel

FBG Federação Brasileira de Gastroenterologia 1949

Atheneu

Editores
Schlioma Zaterka
Maria do Carmo Friche Passos
Décio Chinzon

Tratado de Gastroenterologia

da Graduação à Pós-graduação

3ª Edição

Editores Associados

James Ramalho Marinho

Marta Mitiko Deguti

Eli Kahan Foigel

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2023

Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado

Gerson Ricardo Domingues
Maria do Carmo Friche Passos

INTRODUÇÃO

Durante a última década, o supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SCBID) vem sendo subdiagnosticado, e embora o seu reconhecimento seja importante por apresentar importantes implicações clínicas, ainda não existe consenso na sua definição. Em contraste com o cólon, a concentração de bactérias no intestino delgado raramente excede 1.000 organismos/mL[1]. A secreção gástrica ácida e a motilidade intestinal limitam o crescimento de microrganismos no intestino delgado. Quando esses mecanismos protetores falham, o supercrescimento bacteriano do intestino delgado se manifesta.

Assim, o SCBID é uma condição na qual o excesso de bactérias no intestino delgado produz sintomas intestinais[2]. Dado o seu crescente reconhecimento e entendimento da sua fisiopatologia, hoje o SCBID é frequentemente considerado no diagnóstico diferencial em pacientes com queixas gastrointestinais não específicas. Devido ao fato de na prática clínica não existir em teste diagnóstico padrão-ouro para essa afecção, sua real prevalência e sua relação com outras condições clínicas ainda não são claras[3].

ETIOPATOGENIA

A etiologia do SCBID é complexa e a sua prevalência é claramente desconhecida[1]. No intestino delgado proximal de indivíduos saudáveis, bactérias aeróbicas gram-positivas predominam e sua contagem tipicamente não ultrapassa mais de 104 unidades formadoras de colônia (UFC) por mililitro. Por outro lado, o intestino delgado distal representa uma zona de transição com sua microbiota constituindo-se principalmente de anaeróbios facultativos e pequenas populações de bactérias aeróbicas[4]. O SCBID pode ocorrer não somente pela presença de excesso de bactérias no intestino delgado, mas também quando ocorre alteração na distribuição da microbiota intestinal[4].

O SCBID se desenvolve quando os mecanismos normais que controlam o crescimento entérico bacteriano estão comprometidos. A válvula ileocecal, tradicionalmente, é considerada mecanismo importante na regulação da composição da microbiota intestinal do intestino delgado por prevenir o refluxo de bactérias colônicas (anaeróbios estritos, em sua maioria) para o intestino delgado[5]. Mecanismos fisiológicos adicionais que protegem contra o SCBID incluem acidez gástrica, secreções pancreáticas, motilidade do intestino delgado e imunidade local e sistêmica (Quadro 59.1)[6].

A motilidade do intestino delgado é o mecanismo mais importante para prevenir o SCBID, por inibir a adesão da bactéria à parede intestinal. Causas pri-

Quadro 59.1 – Fatores de risco para o supercrescimento bacteriano do intestino delgado[6]

Mecanismo	Exemplos
Falha da barreira acidogástrica	• Gastrite atrófica
	• Hipocloridria
	• *Bypass* gástrico
	• Gastrectomia
	• Inibidores de bomba protônica
Falha do clearance do intestino delgado	• Neuropatia/miopatia visceral primária
	• Doenças do tecido conectivo
	• Amiloidose
	• Gastroparesia
	• Enteropatia actínica
	• Síndrome paraneoplásica
	• Medicação (opioides, anticolinérgicos)
Alteração anatômica do intestino delgado	• Síndrome do intestino curto
	• Diverticulose do intestino delgado
	• Estenoses ou fístulas do intestino delgado
	• Obstrução do intestino delgado
	• Alça cega (Y-en-Roux)
	• Ressecção da válvula ileocecal
Imunodeficiência	• Deficiência de IgA
	• Deficiência imune variável combinada
	• Deficiência de células T
Multifatorial	• Síndrome do intestino irritável
	• Cirrose
	• Pancreatite crônica
	• Obesidade
	• Fibrose cística
	• Insuficiência renal crônica
	• Doença celíaca
	• Diabetes *mellitus*
	• Hipotireoidismo

Fonte: Adaptado de Abimbola A, et al. Gastroenterol Clin N Am. 2018;47:193-208.

márias e/ou secundárias podem causar perturbações na motilidade do intestino delgado interferindo no sistema nervoso entérico, musculatura visceral ou em ambos, podendo resultar em SCBID7. Assim, vários processos predispõem ao SCBID, como distúrbios motores, como gastroparesia, mudanças anatômicas ou estruturais no intestino delgado, como, por exemplo, ressecções intestinais extensas na síndrome do intestino curto ou após a realização de *bypass* gastrointestinal com reconstrução com Y-en-Roux, que promove a criação de alça intestinal cega, induzindo ao *clearance* inadequado de bactérias, diminuição da exposição ao ácido gástrico e/ou retenção de alimentos e secreções[6].

Outros fatores de risco envolvidos no SCBID são a presença de distúrbios metabólicos com diabetes e hipocloridria gástrica, doenças orgânicas sistêmicas, como cirrose, insuficiência renal, pancreatite crônica com insuficiência pancreática, doença de Crohn, doença de Parkinson, hipotireoidismo, esclerose sistêmica e doença celíaca, doenças funcionais, como a síndrome do intestino irritável, medicações, como o uso prolongado de inibidores da bomba protônica, antibióticos, opioide e anticolinérgicos, radioterapia e imunodeficiências, como a de IgA, SIDA e imunodeficiência variável combinada[7-13].

Pesquisas têm identificado múltiplas espécies no SCBID. As espécies mais comuns são *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus* e *Bacteroides*[14]. A presença de excesso de bactérias no intestino delgado nem sempre se correlaciona com a atividade de doença. As manifestações clínicas somente ocorrem quando a inflamação de cepas invasivas está presente[15], uma vez que podem produzir enzimas ou endotoxinas que danificam a camada epitelial celular[16].

QUADRO CLÍNICO

A microbiota de pacientes com SCBID é caracterizada principalmente pela prevalência de bactérias coliformes e anaeróbios que causam a fermentação de carboidratos, competem com a absorção de vitaminas e micronutrientes e engendram a inflamação microscópica da mucosa, levando ao desenvolvimento dos sintomas[17]. As principais manifestações clínicas do SCBID incluem a apresentação isolada ou em combinação de dor ou desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência e episódios diarreia líquida crônica. Com menos frequência, perda de peso, má-absorção com esteatorreia, desnutrição e deficiência das vitaminas B_{12}, que ocorre devido ao dano da mucosa ileal onde se localizam os sítios de ligação da cobalamina ou a sua utilização pela bactéria, D, E e A, além de minerais (ferro e cálcio) podem estar presentes[18]. Em contraste, a síntese bacteriana pode resultar em elevação dos níveis de folato e vitamina K[19].

A acidose D-lática, uma rara síndrome neurológica, é caracterizada por alterações no *status* mental, disartria, convulsões e ataxia. Essa síndrome resulta da fermentação bacteriana de carboidratos não

absorvidos e pode ser observada em pacientes com SCBID associado com síndrome do intestino curto ou *bypass* jejunoileal[20]. O SCBID também tem sido implicado no mecanismo patofisiológico e desenvolvimento da doença hepática não gordurosa do fígado e na encefalopatia hepática[21].

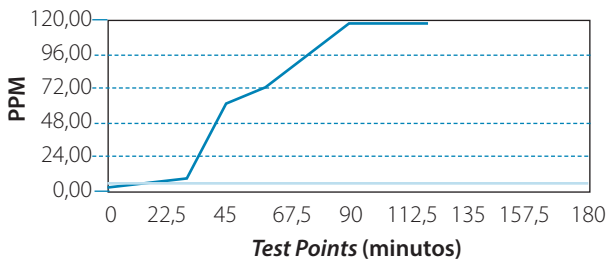
Com relação aos achados no exame físico, podemos encontrar sinais e/ou sintomas relacionados com a doença de base que provocou o desenvolvimento do SCBID. Do contrário, o exame físico desses pacientes nada revela, sendo muito raros os casos em que a desnutrição é evidente.

DIAGNÓSTICO

Os sinais e sintomas associados com o SCBID são inespecíficos e não podem ser utilizados isoladamente para a conclusão do diagnóstico. Na verdade, eles podem levar à confusão diagnóstica porque esses sintomas e o SCBID podem coexistir, mas não estão relacionados entre si[6].

Ainda não dispomos de um teste diagnóstico validado como padrão-ouro para o diagnóstico do SCBID. Embora a maioria dos especialistas sugiram que a cultura do aspirado jejunal (com contagem de colônias de bactérias ≥ 105 UFC/mL) poderia representar o padrão-ouro do diagnóstico, a cultura do aspirado jejunal apresenta vários inconvenientes dada a sua natureza invasiva, cara e demorada, uma vez que a amostra necessita ser colhida durante uma endoscopia digestiva alta[22]. Além disso, os resultados são pouco reproduzíveis e podem induzir a resultados falsos em decorrência do supercrescimento bacteriano não ter distribuição uniforme no jejuno e, ainda, devido à possibilidade de contaminação com a microbiota da orofaringe[23].

Dada as dificuldades no diagnóstico do SCBID pela cultura do aspirado jejunal, quando um paciente apresenta quadro clínico que sugere a presença de SCBID, outros testes não invasivos têm sido advogados para esse propósito. O teste respiratório do hidrogênio (e metano) expirado é não invasivo, rápido, de baixo custo e é o mais empregado na prática clínica, sendo realizado utilizando-se como substratos a glicose ou a lactulose[24]. Glicose é um monossacarídeo que é absorvido primariamente no intestino delgado proximal enquanto a lactulose é um dissacarídeo sintético não absorvível que sofre fermentação pela bactéria colônica. Em condições fisiológicas normais, a glicose é quase inteiramente absorvida na porção proximal do intestino delgado. Na presença de SCBID, entretanto, a glicose é fermentada, liberando gases (hidrogênio e metano), que então são absorvidos para a corrente sanguínea, expirados pelos pulmões e mensurados por um equipamento analisador dos gases expirados. De modo semelhante, com a lactulose, na presença de SCBID, a lactulose sofre fermentação em tempo mais precoce do que o esperado. Um aumento > 20 partes por milhão (ppm) a partir da medição de base no hidrogênio num período de até 90 minutos do início do teste ou uma dosagem de metano maior do que 10 partes por milhão conferem positividade aos testes, sobretudo se acompanhado de sintomas[16] (Figura 59.1).



Paciente feminina, 48 anos, portadora de síndrome do intestino irritável com queixa de dor e distensão abdominal com episódios de diarreia líquida. Apresentou dor abdominal e intensa distensão abdominal a partir de 45 minutos do início do teste.

Figura 59.1 – Teste respiratório do hidrogênio expirado positivo para supercrescimento bacteriano do intestino delgado.

Fonte: desenvolvida por Gerson Ricardo de Souza Domingues, 2022, autor do capítulo.

Conquanto opiniões divergentes e problemas na padronização dos parâmetros ainda representem aspectos controversos[24], a Conferência de Consenso de Roma sobre teste respiratório do hidrogênio (e metano) expirado endossou o uso do substrato glicose sobre o substrato lactulose para o diagnóstico do SCBID[25].

Uma revisão sistemática com metanálise avaliou a *performance* diagnóstica do teste respiratório com os substratos glicose e lactulose para o diagnóstico do SCBID. Um total de 14 estudos envolvendo 757 pacientes que foram analisados apresentou sensibilidade e especificidade de 54,5% e 83,2%, respectivamente para a glicose e 42% e 70,6%, respectivamente, para a lactulose. Quando se utilizou um valor de corte > 20 ppm, a sensibilidade e a especificidade para a glicose foram de 47,3% e 80,9%, respectivamente. Em pacientes com histórico de cirurgia abdominal, a sensibilidade e a especificidade do substrato glicose alcançou melhor desempenho, com 81,7% e 78,8%, respectivamente. Os autores concluíram que o subs-

trato glicose é mais sensível e mais específico quando comparado com o substrato lactulose e que a eficácia do teste é melhor em pacientes com reconstruções cirúrgicas do trato gastrointestinal[26].

Cerca de 30% da população geral não produz hidrogênio durante o teste respiratório, um fenômeno que resulta da presença predominante de bactérias que utilizam o hidrogênio para a produção de metano no cólon. Consequentemente, a mensuração do metano expirado em adição ao hidrogênio expirado aumenta a sensibilidade do teste e, por essa razão, se disponível, idealmente o equipamento deverá medir simultaneamente o hidrogênio e o metano durante a realização do teste respiratório[22,27]. Como explicitado, não existe consenso com relação ao teste ótimo para o diagnóstico do SCBID (Quadro 59.2)[6]. Em que pese questionamentos relacionados à resistência bacteriana na comunidade, a resposta sintomática a um curso de antibiótico é frequentemente substitutiva da testagem objetiva na prática clínica.

Quadro 59.2 – Potenciais limitações dos testes para o diagnóstico do SCBID

Aspirado/cultura do intestino delgado	Teste respiratório
• Invasivo e dispendioso • Colonização bacteriana pode ser não uniforme ou localizada em porções mais distais do intestino delgado • Manipulação inadequada das amostras • Contaminação pode ocorrer pela microbiota da orofaringe • *Cutoff* para o diagnóstico é controverso	• Requer preparação adequada • Testes falso-positivos podem ser vistos com doença pulmonar crônica e em fumantes • Glicose pode não detectar SCBID em porções mais distais do intestino delgado • Lactulose diminui o tempo de trânsito orocecal • Variações na interpretação e critérios diagnósticos

Fonte: Adaptado de Abimbola A, et al. Gastroenterol Clin N Am 2018;47:193-208.

Uma vez o SCBID suspeitado, testes adicionais com o objetivo de identificação de sua etiologia merece consideração. Anormalidades anatômicas e da mucosa podem ser investigadas com estudos de imagem do abdome e endoscopias. Testes para avaliação de distúrbios motores gastrointestinais, insuficiência pancreática e imunodeficiências podem ser considerações que devem ser atendidas caso a caso[28].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As doenças crônicas que têm a diarreia crônica como apresentação clínica devem ser investigadas e estão dentro do contexto do diagnóstico diferencial do SCBID. Frequentemente, a síndrome do intestino irritável, a doença celíaca, a doença inflamatória intestinal, os distúrbios motores gastrointestinais e as intolerâncias aos carboidratos, como à lactose e frutose, podem se sobrepor ao SCBID. O diagnóstico diferencial entre essas condições está baseado na análise detalhada da apresentação clínica e na realização de testes diagnósticos conforme indicados.

TRATAMENTO

Conquanto o uso de antibióticos não seja desprovido de riscos (resistência, reações adversas, potencial infecção por *C. difficile*), o pilar do tratamento do SCBID é a sua utilização criteriosa com o objetivo de erradicação do supercrescimento bacteriano em conjunto com a reposição de deficiências nutricionais que ora possam estar presentes. Além disso, muitas vezes, nos casos em que o paciente não responde ao tratamento ou ocorre o rápido retorno dos sintomas após a descontinuação do antibiótico há repetição do tratamento, podendo ocasionar uso inadequado e aumento dos gastos[6]. Assim, para o tratamento definitivo do SCBID são necessárias, se possível, a identificação e a correção da causa subjacente que está induzindo ao SCBID, objetivo este que habitualmente é raro de ser alcançado.

Metronidazol, ciprofloxacina, tetraciclina, amoxicilina-clavulanato, neomicina e rifaximina são antibióticos usados durante 7 a 14 dias no tratamento do SCBID[9,29] (Quadro 59.3)[6]. Nos últimos anos, a rifaximina (droga não absorvível, derivada da rifampicina) tem sido bastante utilizada, sobretudo nos Estados Unidos, mostrando-se eficaz e superior aos antibióticos tradicionalmente empregados e, por isso, hoje é considerada a droga de escolha para o tratamento de SCBID.

Quadro 59.3 – Antibióticos orais comumente utilizados para o tratamento do SCBID

Antibióticos	Dosagem
Amoxicilina-Clavulanato	500/125 mg, 3×/dia
Ciprofloxacino	250-500 mg, 2×/dia
Doxiciclina	100 mg, 2×/dia
Metronidazol	250 mg, 2× ou 3×/dia
Neomicina	500 mg, 2×/dia
Norfloxacino	400 mg, 2×/dia
Rifaximina	550 mg, 2× ou 3×/dia
Tetraciclina	250-500 mg, 4×/dia
Trimetoprim-Sulfametoxazol	160/800 mg, 2×/dia

Pimentel *et al.* avaliaram a eficácia da rifaximina em pacientes portadores da Síndrome do Intestino Irritável (SII). Os autores salientaram o papel essencial da microflora intestinal na fisiopatologia dessa síndrome, considerando que alterações na microbiota se correlacionam com um aumento da fermentação e maior produção de gás intestinal, SCBID, irritação da mucosa com possível microinflamação, além de alterações na composição das fezes. A utilização de antibióticos seria, assim, benéfica para uma grande parcela de pacientes com SII. De acordo com esses autores, várias são as justificativas para o uso da rifaximina nesse grupo de pacientes: a) antibiótico minimamente absorvido, com largo espectro de ação, bem tolerado, seguro e com baixo risco de resistência e de interação com outras drogas; b) nítida superioridade dessa droga em comparação ao placebo, não apenas no alívio da flatulência e da diarreia, mas também na melhora global dos sintomas. Importante salientar que esse grupo de investigadores de Los Angeles, coordenado pelo professor Mark Pimentel, é o que tem maior número de publicações e maior experiência mundial na pesquisa de supercrescimento bacteriano e tratamento com rifaximina, especialmente em pacientes com distúrbios funcionais gastrointestinais.

A rifaximina, já disponível no Brasil, tem sido utilizada na dose de 550 mg duas a três vezes ao dia durante 10 a 14 dias. Os efeitos colaterais desse medicamento são, em geral, leves e transitórios, não tendo sido descritos casos de colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile,* uma das maiores preocupações com o uso repetitivo de antibióticos.

Cerca de 45% dos pacientes apresentaram recorrência dos sintomas do SCBID após ter completado o esquema de tratamento com antibiótico, sendo maior nos pacientes idosos e em uso crônico de inibidores da bomba protônica[30]. Nos pacientes com recorrência precoce num período de três meses, um segundo curso de antibiótico está recomendado. Para os pacientes com recorrência tardia (após três meses), o antibiótico deve ser administrado apenas quando o teste respiratório se mostrar positivo.

A recorrência do SCBID deve ser tratada com o mesmo antibiótico utilizado previamente que apresentou resultado inicial satisfatório ou com um antibiótico alternativo. Nos casos em que não houver melhora dos sintomas após dois cursos de tratamento, outros diagnósticos devem ser considerados[31].

Em uma revisão sistemática com meta-análise que envolveu 11 estudos randomizados, placebo-controlados, com 1.175 pacientes adultos e 407 controles, utilizando diferentes antibióticos para o tratamento do SCBID, a normalização do teste respiratório com redução dos sintomas foi de 51,1% para o grupo que usou antibióticos comparado com 9,8% para o grupo que uso o placebo[29].

Methanobrevibacter smithii é uma bactéria colônica predominantemente produtora de metano e usualmente resistente a vários antibióticos. Dentro desse contexto, a monoterapia antibiótica é insuficiente para a erradicação dessas bactérias produtoras de metano. Em um estudo recente, ficou demonstrado que a combinação de rifaximina e neomicina foi mais efetiva que o uso isolado dos antibióticos para o tratamento desses pacientes[32].

Uma opção bastante recente e atrativa são os prebióticos e probióticos, teoricamente capazes de ocasionar efeito anti-inflamatório na mucosa intestinal e normalização da microbiota. Atualmente, vários centros de investigação se dedicam a esse tema e inúmeros trabalhos comparando o efeito de probióticos e placebo na SCBID foram realizados com resultados iniciais muito promissores, embora ainda não esteja claro o seu real benefício, sendo necessários estudos adicionais sobre esse tópico[33].

Os probióticos afetam diretamente a microbiota, aumentando o número de microrganismos anaeróbicos benéficos e diminuindo a população daqueles potencialmente patogênicos. Além disso, eles são capazes de interferir no ecossistema intestinal, estimulando os mecanismos imunes da mucosa e os não imunes por um antagonismo e concorrência com os patogênicos potenciais. Acredita-se que esses fenômenos conduzem a efeitos benéficos, melhorando a sintomatologia, especialmente a diarreia e a flatulência.

Um estudo controlado com placebo demonstrou redução consistente nos níveis do H2 expirado após 21 dias de tratamento no grupo que recebeu *Lactobacillus*. Outro estudo encontrou resultados semelhantes ao utilizar *Lactobacillus plantarum* 299 V e *Lactobacillus GG* em crianças com síndrome do intestino curto. Outros trabalhos, no entanto, não encontraram os mesmos resultados e novos estudos com metodologia mais rigorosa são necessários. Uma opção teoricamente interessante é o uso de probióticos após a antibioticoterapia, mas os resultados desse esquema são bastante controversos.

De acordo com o último *guideline* da Organização Mundial de Gastroenterologia, publicado em outubro de 2011 (*World Gastroenterology Organization*

Global Guidelines – Probiotics and Prebiotics), algumas cepas de probióticos, como *B. infantis* 35624 e *Lactobacillus reuteri*, podem aliviar a dor e a distensão abdominal e a diarreia.

Alguns autores sugerem que associação de procinéticos (domperidona, bromoprida ou eritromicina) aos antibióticos pode ser benéfica, especialmente nos casos de distúrbios motores, miopatias e neuropatias, mas a real eficácia desse esquema permanece incerta. Outra opção seria o emprego de octreotídeo que estimula a atividade da fase 3 do complexo motor migratório e pode ser usado em dose baixa (50 mg/dia) nos pacientes com comprometimento nutricional e que não respondem ou não toleram os antibióticos.

O papel das mudanças dietéticas no tratamento do SCBID carece de mais estudos. Raramente, a nutrição enteral ou parenteral pode ser necessária para os pacientes com SCBID e muito desnutridos[6]. Nesses casos mais graves, a recuperação do paciente é, em geral, mais arrastada, exigindo acompanhamento clínico prolongado. A suplementação de vitaminas lipossolúveis e de B_{12}, além da correção dos níveis de cálcio e magnésio, são, nesses casos, pontos-chave do tratamento.

PROGNÓSTICO

O prognóstico desses pacientes pode ser sombrio no tocante à resolução do problema na dependência da causa subjacente que está levando ao SCBID[28].

REFERÊNCIAS

1. Shah A, Morrison M, Burger D, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49:624-35.
2. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. Dig Dis Sci. 2008;53:1443-54.
3. Abu-Shanab A, Quigley EM. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: the challenges persist! Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;3:77-87.
4. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al, and the Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut 2013;62(1):159-76.
5. Miller LS, Vegesna AK, Sampath AM, et al. Ileocecal valve dysfunction in small intestinal bacterial overgrowth: a pilot study. World J Gastroenterol. 2012;18:6801-8.
6. Abimbola A, DiBiase JK. Small intestinal bacterial overgrowth: nutritional implications, diagnosis and management. Gastroenterol Clin N Am. 2018;47:193-208.
7. Jacobs C, CossAdame 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.
8. Ghosh G, Jesudian AB. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2019;9:257-67.
9. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. Ther Adv Gastroenterol. 2020;13:1-16.
10. Polkowska-Pruszyńska B, Agnieszka Gerkowicz A, Szczepanik-Kułak P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a review of the literature. Arch Dermatol Res. 2019;311:1-8.
11. Losurdo G, Marra A, Shahini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: a systematic review with pooled-data analysis. Neurogastroenterol Motil. 2017;29:e13028.
12. Chen B, Kim JJ, Zhang Y, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol. 2018;53:807-18.
13. Krajicek EJ, Hansel SL. Small intestinal bacterial overgrowth: a primary care review. Mayo Clin Proc. 2016;91(12):1828-33.
14. Bouhnik Y, Alain S, Attar A, et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Am J Gastroenterol. 1999;94:1327-31.
15. Jones RM, Neish AS. Recognition of bacterial pathogens and mucosal immunity. Cell Microbiol. 2011;13:670-6.
16. Kirsch M. Bacterial overgrowth. Am J Gastroenterol. 1990;85:231-7.
17. Ponziani FR, Gerardi V, Gasbarrini A. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10:215-27.
18. Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. Infect Dis Clin North Am. 2010;2:943-59.
19. Lakhani SV, Shah HN, Alexander K, Finelli FC, Kirkpatrick JR, Koch TR. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients. Nutr Res. 2008;28:293-8.
20. Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH, Sperl WJ, Severijnen RS, Bakkeren JA, Willems JL. Role of bacteria in the pathogenesis of short bowel syndrome-associated D-lactic acidemia. Microb Pathog. 1997;22:285-93.
21. Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. Clin Exp Hepatol. 2019;5:1:1-10.
22. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017;112:775-84.
23. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: an evidence-based approach. Curr Gastroenterol Rep. 2016;18:8-18.
24. Di Stefano M, Quigley EMM. The diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: Two steps forward, one step backwards? Neurogastroenterol Motil. 2018;30:e13494.
25. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome consensus conference. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(suppl 1):1-49.

26. Losurdo G, Leandro G, Enzo Ierardi E, et al. Breath tests for the non-invasive diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review with meta-analysis. J Neurogastroenterol Motil. 2020;26:16-28.
27. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:1964-72.
28. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. World J Gastroenterol. 2010;16:2978-90.
29. Shah SC, Day LW, Somsouk M, et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:925-34.
30. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. Am J Gastroenterol. 2008;103:2031-5.
31. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et l. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2016;151:1113-21.
32. Low K, Hwang L, Hua J, et al. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. J Clin Gastroenterol. 2010;44:547-50.
33. Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, et al. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) – a pilot study. Indian J Med Res. 2014;140:604-8.