

1. INTRODUÇÃO

A gastrina, acetilcolina e histamina são substâncias químicas diretamente relacionadas com a estimulação da secreção ácida gástrica, as quais agindo em diferentes sítios de receptores celular de superfície, ativam secundariamente mensageiros intracelulares, levando ao estímulo da produção de íons hidrogênio na membrana secretora das células parietais, as quais são encontradas principalmente em fundo gástrico.

As vias endócrinas, parácrinas e autócrinas responsáveis pela regulação da acidez gástrica são independentes, e interações potencializadoras ocorrem entre os agonistas presentes nestas vias^{1,2}. A descoberta, na célula parietal, dos sítios dos receptores histamínicos H_2 ³ e o bloqueio por um análogo da histamina, a burimamida, levou ao desenvolvimento dos antagonistas dos receptores H_2 como um novo método para o controle da secreção ácida, promovendo um avanço significativo no tratamento da úlcera péptica. As modificações na farmacodinâmica e farmacocinética da burimamida, a qual tinha baixa potência quando administrada via oral, resultou na formulação da cimetidina⁴ e, em 1981, foi introduzido como um antagonista competitivo H_2 seletivo muito mais potente, conhecido como ranitidina⁵. Ambos agentes têm provado ser muito efetivos no tratamento de desordens clórido-pépticas no homem, atuando através da inibição da secreção ácida na célula parietal e produzindo períodos de hipocloridria durante as 24 horas⁶. Apesar do avanço farmacológico nesta classe de drogas, algumas úlceras são muito difíceis de se tratar ou recidivam, e o tratamento das esofagites de graus mais severos propiciaram resultados menos satisfatórios⁷. Estas limitações no tratamento clínico estimularam o desenvolvimento de drogas antissecretoras mais potentes e de ação mais prolongada, incluindo a nova geração de antagonistas do receptor H_2 e de uma nova classe, os bloqueadores da bomba protônica (BBP)⁸⁻¹¹, dos quais o omeprazol é um dos disponíveis para uso clínico¹² e mostrou-se significativamente mais potente do que a cimetidina^{13,14}.

Desde a introdução dos BBP na prática clínica durante o final da década de 80, esta classe de medicação têm sido usado com êxito no tratamento de desordens clórido-pépticas^{12,15}. Esses agentes são derivados benzimidazóis e combinando-se de forma covalente e irreversível, promovem bloqueio ácido não-competitivo e de longa duração após uma única dose, já que para a célula parietal voltar a ter atividade secretora normal é necessária síntese

protéica^{6,8,14}. O omeprazol após ser convertido em sua forma ativa, sulfenamida, no canalículo secretor, bloqueia o sistema enzimático H⁺-K adenosinatrifosfatase (bomba protônica) da célula parietal^{11,16,17}, o qual é responsável pela troca de íons hidrogênio por íons potássio através da membrana secretora, representando a rota final comum para a secreção ácida no estômago¹⁸. A sulfenamida (forma ativa) inibe a secreção ácida basal, sendo que o efeito anti-secretor máximo é observado após alguns dias de tratamento¹³.

As indicações aprovadas pelo *Food & Drug Administration* (FDA) incluem o tratamento de distúrbios clóridro-pépticos como, por exemplo, o tratamento de curta duração para úlcera duodenal ativa, tratamento para erradicar o *Helicobacter pylori* de pacientes com *Helicobacter pylori* e úlcera duodenal, tratamento de curta duração de úlcera gástrica benigna, tratamento de pirose e de outros sintomas associados ao refluxo gastro-esofágico, tratamento de duodenite, tratamento de curta duração de esofagite erosiva e para manutenção da cura de esofagite erosiva^{19,20}. Estudos clínicos de tratamento de curta duração com omeprazol (duas a oito semanas) indicam que os efeitos adversos mais comuns são a cefaléia e a diarreia¹². Em virtude do largo uso e da possibilidade em prolongar-se o tratamento, têm se questionado acerca de suas potenciais conseqüências adversas^{12,21,22}.

Cada porção do aparelho digestório contém flora única, a qual pode ser descrita considerando-se apenas algumas bactérias representativas^{23,24}. A microflora gástrica descrita é predominantemente Gram positiva e aeróbia. Os microorganismos mais freqüentemente encontrados são *Lactobacilos*, *Staphylococcus* e fungos^{25,26,28}. Enterobactérias como *Clostridium* e *Bacteróides* estão ausentes^{25,29} ou presentes em baixas contagens, contudo, podem estar presentes anaeróbios de origem oral como *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* e espécies de *Bacterióides*²⁶. O aspirado gástrico de pessoas saudáveis em jejum contém cerca de 10³ unidades formadoras de colônia (CFU) por ml^{25,26,27}.

Pelo fato de muitos microorganismos patogênicos, principalmente bactérias, não sobreviverem quando os níveis do pH (potencial hidrogeniônico) estão baixos, HEWETSON, em 1904 (citado por ALAN GRAY e SHINER³⁰ 1967), enunciou o termo “barreira bactericida gástrica”, sendo que a acidez gástrica tem sido considerada um fator preponderante contra a colonização e conseqüente infecção por microorganismos ingeridos desde então^{27,30-37}. Outros mecanismos de defesa reconhecidos são a motilidade^{29,38-42}, a presença de bile^{42,43} e a velocidade do esvaziamento gástrico⁴⁴, as quais são responsáveis pela seleção e controle do crescimento bacteriano^{45,46}.

O pH basal gástrico médio de jejum em indivíduos sadios é cerca de $2,16 \pm 0,09$ nos homens e de $2,79 \pm 0,18$ nas mulheres⁴⁷. Em um pH basal médio de 3 ou menos a maioria das espécies de bactérias é eliminada⁴², sendo que o suco gástrico, num pH de 3 - 4 ou menor, tem mostrado ser bactericida para a maioria das espécies de bactérias em 10 a 30 minutos^{27,37,48}.

Em um estudo de 28 dias, o tratamento com omeprazol na dosagem diária de 20 mg, resultou na quase total ausência de acidez num período de 24 horas⁵⁰, sendo que o pH > 3 esteve presente pelo menos 20 horas a cada período de 24 horas⁵¹. O pH gástrico médio em 24 horas elevou-se de 1,4 a 5,3 com uso de 30 mg/d de omeprazol em pacientes com úlcera duodenal em remissão⁴⁹.

Em um estudo em 9 pacientes portadores de Síndrome de Zollinger-Ellison que utilizaram omeprazol 20 a 160 mg/d via oral por seis meses, o pH gástrico ficou abaixo de 3 por mais de uma hora em $9,2 \pm 2$ ocasiões⁵² pois — apesar de administração diária de BBP ser efetiva na supressão da secreção ácida do estômago e manutenção dos níveis de pH acima de 4 a maior parte do dia — há um período nas 24 horas durante o qual o pH gástrico cai abaixo de 3 ou 4^{49,53}.

Quando o pH sofre um aumento, como no caso da inibição farmacológica da secreção ácida, enfraquece-se essa barreira protetora e acredita-se que o indivíduo torne-se mais suscetível à colonização e conseqüentemente à infecções gastrointestinais¹². Essa proposta é apoiada por trabalhos que demonstraram suscetibilidade em pessoas com baixos níveis de secreção ácida à infecção por salmonela^{27,54}, bacilos causadores de disenteria⁵⁵, estreptocócos⁵⁴, cólera e shiguela^{32,56,57}, brucela⁵⁸, giárdia⁵⁹, e por estudos que demonstram colonização bacteriana gastrointestinal em indivíduos com supressão ácida mantida e prolongada^{26,27,35,41,60-63}. SHARMA et al.⁶⁴ (1984) e VERDU et al.⁶⁵ (1994) demonstraram diminuições na acidez gástrica associadas a aumentos significativos da contagem bacteriana gástrica em voluntários sadios que receberam 30 mg de omeprazol diariamente por duas a quatro semanas e, FRIED et al.⁶⁶ (1992), que observaram colonização bacteriana no duodeno em pacientes com úlcera péptica que receberam 20 ou 40 mg de omeprazol diariamente por quatro a oito semanas sendo que o crescimento foi similar em ambos os grupos. Entretanto, SNEPAR et al.⁶⁷ (1982), não encontraram colonização bacteriana do estômago em voluntários sadios em terapia antissecretora crônica e, em outros estudos em pacientes com diminuição da secreção gástrica, apesar das alterações na contagem bacteriana, levantaram a hipótese de que

uma onda ácida em algum ponto em cada período de 24 horas de estudo preveniu a colonização bacteriana gástrica persistente^{68,69}.

Foram relatados dois casos com complicações técnico-cirúrgicas que desenvolveram infecção severa no pós-operatório após ressecções gástricas, os quais tinham terapia pré-operatória longa com omeprazol e não foi feito antibiótico-profilaxia nesses dois casos⁷⁰. Relações semelhantes foram descritas com outras drogas antissecretoras^{71,72}.

Vem sendo ponderado ao longo do tempo que colonização bacteriana no estômago pode produzir nitrosaminas carcinogênicas e, conseqüentemente, aumentar o risco de câncer gástrico, mas não existem ainda evidências definitivas que suportem essa hipótese³¹. Estudos epidemiológicos demonstraram uma associação entre concentração de nitritos e carcinoma gástrico, displasia e metaplasia (CORREA 1970)*, (TANNEMBAUM 1979)*, (CHEN 1990)* (* citados por WILLIAMS 2001³¹).

Um padrão típico qualitativo de espécies bacterianas associadas a hipocloridria ainda não foi encontrado⁴⁴. Há poucas investigações sobre a composição bacteriana no trato gastrointestinal superior em indivíduos com gastrite atrófica ou com hipocloridria induzida por omeprazol⁷³. Há poucas evidências da associação de hipocloridria induzidas por drogas e crescimento bacteriano entérico como também de infecção destes patógenos, sendo assim têm se requeridos estudos para determinar, entre outras variáveis, o tempo e a posologia de terapia hipoclorídrica associados a maior risco de colonização e infecção gástrico-entéricas¹³². Os trabalhos^{44,64,65,67-69,79,121-124,127-128}, que demonstraram ou não a colonização bacteriana do estômago em situações de hipocloridria a curto e a longo prazo, utilizaram-se de metodologias diversas, por vezes conflitantes, que podem ter influenciado os resultados.

Tendo em vista esse conhecimento, deseja-se estudar os possíveis efeitos da hipocloridria na colonização aeróbia gástrica após tratamento de curta duração com omeprazol em pacientes portadores de doenças clórido-pépticas.

2. OBJETIVO

A.1-Objetivo Geral:

Investigar os efeitos da hipocloridria induzida por tratamento de curta duração com omeprazol na colonização aeróbia do estômago em pacientes portadores de doenças clórido-pépticas.

A.2-Objetivos Específicos:

A.2.1. Determinar a incidência de colonização aeróbia do estômago após tratamento de curta duração com omeprazol em pacientes portadores de doenças clórido-pépticas.

A.2.2. Investigar a existência de uma associação entre hipocloridria e colonização aeróbia do estômago após tratamento de curta duração com omeprazol em pacientes portadores de doenças clórido-pépticas.

3. MÉTODO

B – Pacientes

Foram convidados a participar desse Protocolo de Pesquisa, após informação consentida de acordo com as Resoluções 196/96 e 251/97 e com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos/UFSC, os pacientes atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HU/UFSC, homens e mulheres com maioria, que apresentavam quadro clínico sugestivo de doenças clóridro-pépticas, no período de abril de 2000 a dezembro de 2002.

Participaram desse Protocolo de Pesquisa 28 pacientes portadores de doenças clóridro-pépticas, 17 homens (60,71%) e 11 mulheres (39,28%), com idade entre 19 e 67 anos (média de 40,03).

C – Procedimentos

Após consulta médica no ambulatório de Gastroenterologia do HU/UFSC, onde foram avaliados por meio de anamnese e exame físico, os pacientes selecionados foram encaminhados para o Setor de Endoscopia Digestiva Alta do HU/UFSC, onde foi realizada coleta de saliva seguida por endoscopia digestiva alta (E.D.A.) para diagnóstico e coleta de secreção gástrica. Foram realizadas culturas dessas secreções no Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC e os pacientes foram tratados com omeprazol 20 mg/d via oral por quatro semanas. Sendo que tratamento complementar com outras drogas foi feito, quando necessário, no final desse período.

Ao final das quatro semanas foi realizada nova coleta de saliva seguida por E.D.A. para controle terapêutico e nova coleta de secreção gástrica para realização de novas culturas.

C.1 - Critérios de Inclusão

1. Pacientes portadores ou com suspeita clínica de doenças clórido-pépticas, como úlcera duodenal com ou sem *Helicobacter pylori*, úlcera gástrica benigna, refluxo gastroesofágico, esofagite erosiva e duodenite^{9,20}.
2. Pacientes que não foram enquadrados em nenhum dos critérios de exclusão abaixo especificados.

C.2 - Critérios de Exclusão

- **Acidez Gástrica**

Foram excluídos deste Protocolo de Pesquisa os pacientes que:

1. Apresentaram hipocloridria de jejum na coleta da secreção gástrica na primeira etapa da coleta de dados realizada via endoscopia digestiva alta, tendo em vista que um dos objetivos específicos desse estudo foi a avaliação de uma possível associação entre colonização aeróbia e hipocloridria após tratamento de curta duração com omeprazol. Os valores adotados no presente estudo para hipocloridria de jejum no sexo masculino e feminino foram respectivamente pH de jejum acima de 5.09 e pH de jejum acima de 6.81⁴⁷

- **Bacteriológicos**

Foram excluídos deste Protocolo de Pesquisa os pacientes que:

1. Possuíram cultura da secreção gástrica, coletada na E.D.A. diagnóstica, com contagem bacteriana acima de 10^3 CFU/ml^{25,27};
2. Não retornaram para a realização da E.D.A. de controle terapêutico e para coletas de novas amostras de saliva e secreção gástrica (após tratamento com omeprazol) na data determinada.

- **Clínicos**

Foram excluídos deste Protocolo de Pesquisa os pacientes que:

1. Não concordaram em participar;

2. Pacientes com uso prévio de antibioticoterapia no mês anterior à E.D.A.⁴⁴;
3. Portadores de deficiência de vitamina B12 (nível sérico < 190 pg/ml)⁷⁴;
4. Apresentaram parâmetros clínicos de desnutrição⁷⁵⁻⁸¹;
5. Apresentaram fatores sabidamente predisponentes para infecção do intestino delgado^{42,82} incluindo:
 - Cirurgias prévias: gástrica^{30,39,41,83-86}, biliar ou do intestino delgado⁴⁴;
 - Uso de drogas que suprimem a acidez gástrica^{49,87} nas duas semanas anteriores à E.D.A., tais como antagonistas de receptores H₂, BBP e antiácidos^{33,64,67};
 - Desordens associadas a dismotilidade gastrointestinal, tais como escleroderma, hipotireoidismo, hipocalcemia, hiperglicemia e neuropatia autonômica descompensadas;
 - Uso de drogas que influenciam a motilidade gastrointestinal, tais como anticolinérgicos, antidepressivos, opióides, metoclopramida, bromoprida e cisaprida nas duas semanas anteriores à E.D.A.;
 - Pacientes portadores de anemia perniciosa (títulos séricos positivos >1:40 de anticorpos anti-célula parietal e anti-fator intrínseco) e gastrite atrófica⁸⁸⁻⁹² diagnosticadas;
6. Apresentaram fatores que podem ter afetado a imunidade da mucosa gástrica, tais como:
 - Etilismo⁹³, definido pela presença de dependência física⁹⁴;
 - Tratamento com corticóides⁹⁵ ou imunossupressores⁹⁶ nas duas semanas anteriores à E.D. A;
 - História de doença inflamatória intestinal diagnosticada⁹⁷;
 - Infecção conhecida pelo HIV⁹⁸⁻¹⁰⁰, tendo em vista que a hipocloridria tem sido reportada em paciente infectados por HIV-1, particularmente naqueles com comprometimento imunológico mais severo¹⁰¹;
 - Neutropenia diagnosticada¹⁰²;
 - História pregressa pessoal de enteropatia a leite de vaca¹⁰³ ou ao glúten¹⁰⁴;
 - Pacientes tratados com drogas anti-inflamatórias não esteroidais¹⁰⁵ (AINE) nas duas semanas anteriores à E.D.A.;
7. Apresentaram doença pancreática descompensada^{42,73};
8. Apresentaram divertículo duodenal diagnosticado^{29, 83,106};
9. Apresentaram idade acima de 75 anos^{42,78,107-111};

10. Apresentaram outras doenças, tais como endócrina, sistêmica, neuromuscular, hepática e/ou renal descompensadas^{44,112,113};

11. Não possuíram condições clínicas para realização dos procedimentos endoscópicos.

- **Endoscópicos**

Foram excluídos deste Protocolo de Pesquisa os pacientes que:

1. Não apresentaram secreção gástrica suficiente para coleta no momento da E.D.A.¹⁰⁶;
2. Apresentaram resultado normal da E.D.A.;

C.3 - Coleta de Saliva

Antes de cada exame endoscópico foram coletados 2 ml de saliva em uma seringa plástica estéril descartável de 5 ml. A amostra foi transportada até o Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC num tempo inferior a dez minutos⁴⁴, usando-se técnicas clássicas de assepsia.

C.4 - E.D.A. com Coleta de Secreção Gástrica

As E.D.A. foram realizadas no Setor de Endoscopia Digestiva Alta do HU/UFSC, utilizando-se um fibrogastrosκόpio OLYMPUS GIF.XQ.30[®]. Para coleta de material didático visando a apresentação do presente estudo, foi utilizado um vídeo-gastrosκόpio OLYMPUS EVIS-100[®].

Todos os pacientes jejuaram, pelo menos, doze horas antes do exame endoscópico^{44,115}. Os endoscópios foram desinfetados entre cada exame, de acordo com as normas de rotina do setor.

Não foi administrada medicação via oral¹¹⁶. Foram administrados aos pacientes midazolam de 3 a 5 mg endovenoso associado à meperidina 30 mg endovenoso antes do procedimento, exceto nos casos com contra-indicação.

O canal de sucção do endoscópio foi preenchido com soro fisiológico 0,9% estéril com o auxílio de uma seringa plástica estéril descartável. O endoscópio foi passado sob visão

direta até a segunda porção do duodeno, evitando-se usar a sucção. Quando a sucção endoscópica fez-se necessária, o canal de sucção foi lavado com soro fisiológico 0,9% estéril¹¹⁵. Nesse momento o canal de sucção foi esvaziado e um cateter de teflon estéril (Catheter trasparente teflon – SICOMAC / GFLEX 6FR[®] – Diâmetro 2,00 mm – tipo STANDART – Guia 035” – Autoclavável a 134 °C) preenchido com soro fisiológico 0,9% estéril (com o auxílio de uma seringa plástica estéril descartável) e ocluído distalmente por um tampão de ágar estéril foi introduzido pelo canal de sucção. Fez-se isso objetivando evitar que remanescentes contidos no canal de sucção entrassem pela abertura distal do cateter. Quando este atingiu a porção mais distal do endoscópio, foi esvaziado. O endoscópio foi recuado até o lago gástrico para coleta de 15 ml de secreção gástrica. A amostra foi transportada usando-se técnicas estéreis, até o Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC num tempo inferior a dez minutos⁴⁴. O manuseio do cateter e do material coletado foi feito usando-se técnicas clássicas de assepsia.

Procedimentos não especificados anteriormente (como por exemplo, biópsia de área suspeita de lesão maligna) foram realizados de acordo com suas indicações clássicas após a coleta da secreção gástrica, de forma a serem independentes desse Protocolo de Pesquisa.

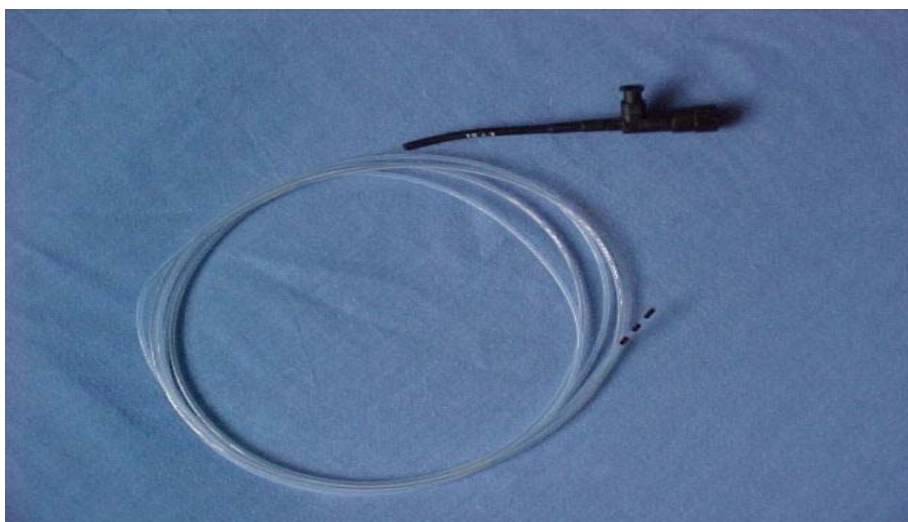


Figura 1: Catheter trasparente teflon – SICOMAC / GFLEX 6FR[®] – Diâmetro 2,00 mm – tipo STANDART – Guia 035” – Autoclavável a 134 °C



Figura 2 :Visão do lago gástrico no momento da coleta de secreção gástrica

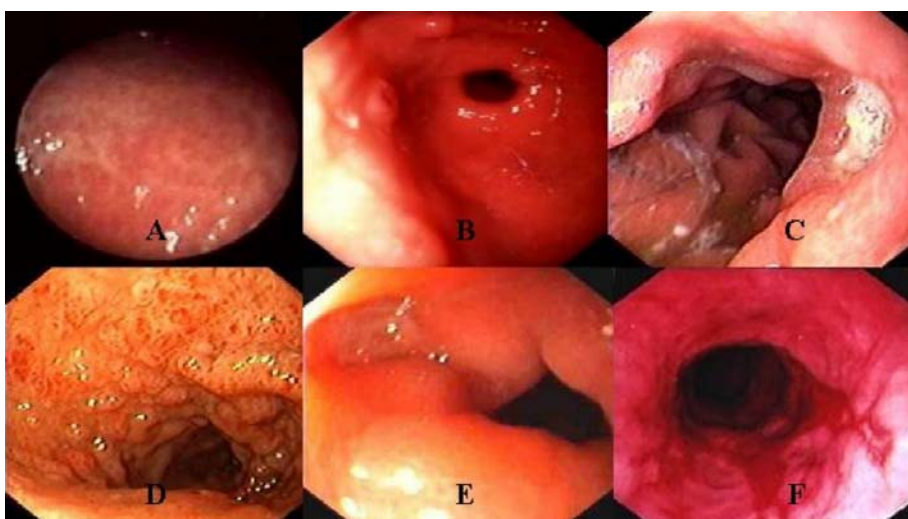


Figura 3: diagnósticos endoscópicos: A-gastrite eritematosa; B-gastrite polipóide; C-úlcera gástrica; D-duodenite; E-úlcera duodenal; F-esofagite erosiva.(Retirado de Freytag A, Kutscha M. **Atlas of Gastrointestinal Endoscopy** [Atlas on line].Aschersleben;1999.

C.5 - Análise da Acidez Gástrica

O pH gástrico de jejum foi mensurado no Setor de Análises Bioquímicas do Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC.

Para tal foi utilizado pHmetro (WWRbrand pH Meter[®] – Modelo 2000) com eletrodo de vidro (Ag/AgCl pH Gel and Triode Electrodes) calibrado com padrões de segurança (pH

7,00; 4,00) e ajustado para 25 °C antes de cada medição. A mensuração foi feita utilizando-se 10 ml da amostra, em ambos procedimentos endoscópicos.

Essa análise serviu para confirmar a adesão dos pacientes ao tratamento e para analisar a relação da acidez gástrica com a contagem bacteriana.

C.6 - Análise Bacteriológica

A análise bacteriológica foi realizada no Setor de Análises Microbiológicas do Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC.

Da amostra de secreção gástrica coletada foram utilizados 5 ml divididos em duas partes. A primeira foi mantida na seringa plástica estéril descartável e a outra semeada em meio de cultura BHI (Brain Heart Infusion). Da amostra da seringa, uma parte foi semeada em caldo de tioglicolato de sódio e corado pelo método de Gram e uma segunda parte foi semeada em placas de ágar sangue 5%; ágar manitol, ágar McConkey, ágar chocolate e incubada em atmosfera de aerobiose a 35 graus Celsius. Todas as placas foram incubadas pelo período mínimo de 24 a 48 horas. A amostra semeada em BHI foi incubada a 35 graus Celsius por 24 a 48 horas, tendo sido semeada posteriormente nos mesmos meios e condições descritos acima¹¹⁷.



Figura 3: Culturas mostrando colônias de (A) streptococcus alfa-hemolítico e (B) Staphylococcus coagulase negativa. (Retirado de Koneman WE, Allen SD, Janda WM, Schreckenbergerb PC and Winn WC. **Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology**. 5 ed. Philadelphia:Lippincott;1997.)

As amostras de saliva foram semeadas e cultivadas nos mesmos meios e condições já descritos (Figura 3). Elas serviram para avaliar a efetividade dos métodos de coleta de secreção gástrica e de cultura.

C.7 - Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Todos os pacientes participantes desse Protocolo de Pesquisa forneceram permissão escrita de acordo com as Resoluções 196/96 e 251/97 e com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos/UFSC.

C.8 - Análise Estatística

Este trabalho é um estudo epidemiológico dividido em duas etapas metodológicas:

1. Em uma primeira etapa, um estudo de intervenção (ensaio clínico autocontrolado) foi conduzido com o objetivo de determinar a incidência de colonização aeróbia do estômago nos pacientes com doenças clórido-pépticas submetidos ao tratamento de curta duração com omeprazol.

Para uma avaliação desses resultados foram calculados os intervalos de confiança no nível de 95%¹¹⁸ para avaliar a incidência de colonização bacteriana aeróbia do estômago nos pacientes submetidos ao tratamento com omeprazol.

2. Em uma segunda etapa, um estudo transversal foi conduzido no grupo de pacientes submetidos ao tratamento de curta duração com omeprazol com o objetivo de avaliar a existência de uma associação entre hipocloridria e a presença de colonização aeróbia do estômago nesse grupo estudado.

Uma análise do tipo caso e controle foi conduzida no grupo submetido ao tratamento de curta duração com omeprazol com objetivo de comparar:

- 2.1. A prevalência da hipocloridria nos pacientes colonizados e não colonizados;
- 2.2. A variação média do pH gástrico nos pacientes colonizados e não colonizados;
- 2.3. O pH gástrico médio nos pacientes colonizados e não colonizados após tratamento de curta duração com omeprazol.

Para uma avaliação dos resultados aplicaram-se:

O teste do Qui quadrado foi utilizado na comparação entre duas prevalências (como em 2.1.) e o teste de Kruskal-Wallis (teste não paramétrico) para comparação de dois grupos, (como em 2.2. e 2.3.)¹¹⁸, tendo em vista a não homogeneidade das variâncias avaliadas nestes itens. Foram estabelecidos 95%¹¹⁸ como nível de significância ($p < 0,05$).

3. O programa Epi data 2.01 (OPAS/WHO) foi utilizado para estudo dos dados enquanto para a avaliação estatística utilizou-se o programa estatístico Epi Info 6.04 (OPAS/WHO)¹³¹.

4. RESULTADOS

Os pacientes tabagistas não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação à pHmetria (1,77 antes e 5,41 depois do tratamento) e à colonização gástrica (nenhum dos pacientes foi colonizado), quando comparados aos não tabagistas. Três dos pacientes (números 1, 2 e 7) eram tabagistas por um período médio de oito anos (2 – 12), com consumo médio de 10 cigarros por dia (4 – 25).

TABELA 01 – Distribuição dos pacientes conforme o diagnóstico endoscópico.

Diagnóstico	Nº	%
Gastrite	10	35,71
Duodenite	01	3,57
Úlcera Gástrica	01	3,57
Esofagite	10	35,71
G, D, ÚD, E*	01	3,57
G, D, E**	01	3,57
G, E***	04	14,28
Total	28	100,00

*Gastrite associada à duodenite, úlcera duodenal e esofagite

**Gastrite associada à duodenite e esofagite

***Gastrite associada à esofagite

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 02 – Valores do pH gástrico antes (A) e depois (B) de tratamento com omeprazol (pacientes números 1 a 24).

Paciente	pH A	pH B	%*
1	2,43	3,67	51,03
2	2,88	4,96	72,22
3	1,72	8,09	370,35
4	1,66	2,65	59,64
5	1,81	8,01	342,54
6	3,67	5,50	49,86
7	1,65	1,47	-10,91
8	3,76	7,62	102,66
9	2,05	7,98	289,27
10	2,50	7,96	218,4
11	2,05	4,12	100,97
12	2,15	6,41	198,14
13	1,86	7,54	305,38
14	1,89	7,55	299,47
15	1,55	7,50	383,87
16	1,77	8,06	355,36
17	1,81	7,68	324,30
18	2,27	7,35	223,78
19	1,75	2,24	28,00
20	1,95	8,10	315,38
21	1,35	3,99	195,55
22	1,64	8,00	387,80
23	1,94	7,88	306,18
24	1,71	7,36	330,40

TABELA 02 cont. – Valores do pH gástrico antes (A) e depois (B) de tratamento com omeprazol (pacientes números 25 a 28).

Paciente	pH A	pH B	%*
25	2,33	7,79	234,33
26	2,13	7,48	251,17
27	1,39	6,75	385,61
28	2,96	7,86	165,54
média	2,08	6,37	206,02

*Aumento percentual

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 03 – Estratificação do pH gástrico médio antes (A) e depois (B) de tratamento com omeprazol pelo sexo.

Sexo	pH A Médio	pH B Médio
Masculino	2,05	5,87
Feminino	2,15	7,42

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 04 – Estratificação do pH gástrico médio antes (A) e depois (B) de tratamento com omeprazol pela faixa etária.

Faixa Etária	pH A Médio	pH B Médio
Até 29 anos	1,97	5,57
30 - 59 anos	2,12	6,56
Mais de 60 anos	2,14	7,81

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 05 – Distribuição dos casos de hipocloridria depois do tratamento com omeprazol estratificada pelo sexo.

Sexo	Hipocloridria	%
Masculino*	10	58,82
Feminino**	9	81,81

*Hipocloridria no sexo masculino foi definida como pH de jejum acima de 5.09⁴⁷

**Hipocloridria no sexo feminino foi definida como pH de jejum acima de 6.81⁴⁷

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU.

TABELA 06 – Estratificação do pH, antes (A) e depois (B) de tratamento com omeprazol, pela presença ou ausência de infecção por *Helicobacter pylori*.

<i>H. pylori</i>	pH A Médio	pH B Médio
Positivo*	2,15	6,02
Negativo**	2,69	7,65

*Pacientes números 1, 2, 3, 5 e 23

** Pacientes números 8, 9 e 18

Nos pacientes restantes não foi realizada pesquisa para *H. pylori*

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 07 – Contagem bacteriana (CFU/ml) encontrada nas amostras de saliva (Sal) e secreção gástrica (Gást), antes (A) e depois (B) de tratamento com omeprazol (pacientes números 1 a 9).

Paciente	Sal A	Sal B	Gást A	Gást B
1	10 ² 1	10 ³ 1 e 10 ⁴ 2	Neg.	Neg.
2	10 ³ 1	10 ⁴ 1 e 2	Neg.	10 ³ 2
3	10 ⁴ 2	10 ⁴ 1 e 2	Neg.	10 ⁴ 1 e 2
4	10 ⁴ 2	10 ⁷ 2	Neg.	Neg.
5	10 ⁵ 1 e 2	10 ⁵ 1 e 2	Neg.	10 ⁵ 1 e 2
6	10 ⁵ 1 e 2	10 ⁴ 2	Neg.	Neg.
7	10 ⁴ 1 e 2	10 ² 1 e 10 ⁴ 2	Neg.	10 ² 1 e 2
8	10 ³ 1 e 10 ⁴ 2	10 ³ 1 e 2	Neg.	Neg.
9	10 ⁴ 1 e 2	10 ⁶ 1 e 2	10 ³ 2	10 ⁶ 1 e 2

TABELA 07 cont. – Contagem bacteriana (CFU/ml) encontrada nas amostras de saliva (Sal) e secreção gástrica (Gást), antes (A) e depois (B) de tratamento com omeprazol (pacientes 10 a 28).

Paciente	Sal A	Sal B	Gást A	Gást B
10	10^5 1 e 2	10^5 1 e 2	Neg.	Neg.
11	10^2 1 e 10^7 2	10^6 1 e 2 e 10^5 3	Neg.	Neg.
12	10^5 1 e 10^3 2	10^2 1 e 10^3 2	Neg.	10^3 2
13	10^3 1 e 2	10^2 1 e 10^4 2	Neg.	Neg.
14	10^5 1 e 10^7 2	10^7 1 e 2	Neg.	10^7 1 e 2
15	10^7 2	10^7 1 e 2	Neg.	10^5 2
16	10^7 2	10^7 1 e 2 e 10^5 3	Neg.	10^6 1 e 10^7 2
17	10^5 1 e 10^7 2	10^7 1 e 2	Neg.	10^7 1 e 2
18	10^7 1 e 2	10^6 1 e 10^7 2	Neg.	10^5 1 e 10^7 2
19	10^7 1 e 2	10^4 1 e 10^5 2	Neg.	Neg.
20	10^7 1 e 2 e 10^2 4	10^7 2	Neg.	10^7 2
21	10^7 1 e 10^4 2	10^5 1 e 10^4 2	Neg.	Neg.
22	10^6 1 e 2 e 10^3 3	10^5 1 e 10^7 2	Neg.	10^5 1 e 10^7 2
23	10^5 1 e 10^3 2	10^7 1 e 2	Neg.	10^7 1 e 2
24	10^7 1 e 2	10^5 1 e 10^7 2	Neg.	10^3 1 e 10^7 2
25	10^5 1 e 10^6 2	10^7 1 e 2	Neg.	10^7 1 e 2
26	10^7 1 e 2	10^7 1 e 2	Neg.	10^7 1 e 2
27	10^7 1 e 2, 10^3 3 e 4	10^6 1 e 10^7 2	Neg.	10^5 1 e 10^6 2
28	10^7 1 e 2 e 10^5 3	10^4 1 e 10^7 2	Neg.	10^2 1 e 10^3 2

1 - *Staphylococcus coagulase negativa*

2 - *Streptococcus alfa-hemolítico*

3 - *Bacillium sp.*

4 - *Neisseria sp.*

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 08 – Bactérias encontradas na secreção gástrica (Gást) antes (A) e depois (B) de tratamento com omeprazol.

Bactéria	Gást A	%	Gást B	%
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	0	0,00	15	53,57
<i>Streptococcus alfa-hemolítico</i>	1	3,57	19	67,85

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 09 - Bactérias encontradas na saliva (Sal) antes (A) e depois (B) de tratamento com omeprazol.

Bactéria	Sal A	%	Sal B	%
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	24	85,71	25	89,28
<i>Streptococcus alfa-hemolítico</i>	26	92,85	28	100
<i>Bacillium sp.</i>	03	10,71	04	14,28
<i>Neisseria sp.</i>	02	7,10	00	0,00

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 10 – Distribuição das amostras de secreção gástrica conforme presença ou ausência de colonização bacteriana depois de tratamento com omeprazol.

Nº Culturas	Nº	%	IC* (95%)
Colonizadas	15	53,57	(33,9 – 72,5)
Não Colonizadas	13	46,42	(27,5 – 66,1)
Totais	28	100	100

* Intervalo de Confiança

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 11 – Análise da colonização gástrica (Gást) depois de tratamento com omeprazol, em homens, estratificada pelo pH.

pH	Gást Colonizadas	Gást Não Colonizadas
>5,09	8	2
<5,09	0	7

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 12 – Análise da colonização gástrica (Gást) depois de tratamento com omeprazol, em mulheres, estratificada pelo pH.

pH	Gást Colonizadas	Gást Não Colonizadas
>6,81	7	2
<6,81	0	2

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 13 – Análise da colonização gástrica (Gást) depois de tratamento com omeprazol estratificada pelo sexo.

Sexo	Gást Colonizadas
masculino	8
Feminino	7

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 14 – Análise da colonização gástrica (Gást) depois de tratamento com omeprazol estratificada pela faixa etária.

Faixa Etária	Gást Colonizadas
Até 29 anos	3
30 – 59 anos	10
Mais de 60 anos	2

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 15 – Estratificação da colonização gástrica depois de tratamento com omeprazol, pela presença ou ausência de infecção por *Helicobacter pylori*.

<i>H. pylori</i>	Colonizado
Presente*	3
Ausente**	1

*Pacientes números 1, 2, 3, 5 e 23.

** Pacientes números 8, 9 e 18

Nos pacientes restantes não foi realizada pesquisa para *H. pylori*

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 16 – Análise da incidência de hipocloridria nos pacientes colonizados e não colonizados depois de tratamento com omeprazol.

pH	Colonizados	%	Não colonizados	%	Totais**
Hipocloridria*	15	100	4	30,76	19
Sem hipocloridria	0	00	9	69,23	9
Totais(%)	15	100	13	100,00	28

*Hipocloridria no sexo masculino foi definida como pH de jejum acima de 5.09 e no sexo feminino foi definida como pH de jejum acima de 6.81⁴⁷

**p<0,05(Teste do Qui quadrado para comparação de duas prevalências)

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 17 – Análise da variação média do pH gástrico, depois de tratamento com omeprazol, pela presença ou ausência de colonização gástrica.

Colonização	Variação pH	Desvio padrão*
Presente	5,83	0,41
Ausente	2,72	1,92

*p<0,05(Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis-teste para comparação de dois grupos).

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

TABELA 18 – Estratificação do pH médio, depois de tratamento com omeprazol, pela presença ou ausência de colonização gástrica.

Colonização	pH médio	Desvio padrão*
Presente	7,69	0,37
Ausente	5,07	2,26

* $p < 0,05$ (Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis-teste para comparação de dois grupos).

Fonte: ficha de coleta de dados de pacientes no ambulatório B do HU, no período de abril de 2000 à dezembro de 2002.

5. DISCUSSÃO

SHARMA et al.⁶⁴ (1984) publicaram um estudo com 10 homens voluntários sadios que fizeram uso de omeprazol 30 mg/d por duas semanas, em que as alterações descritas em relação à pHmetria e à bacteriologia da secreção gástrica retornaram às condições anteriores ao tratamento três dias após a descontinuação da medicação.

O fato dos pacientes números 3 e 6 não terem usado a medicação corretamente não influenciou sobremaneira os resultados, pois a variação do pH e a bacteriologia de suas secreções gástricas mostraram-se significantes, em ambos os casos, com as demais amostras. As explicações são que os referidos pacientes não completaram mais do que vinte e quatro horas sem a medicação, além da falta da medicação ter acontecido num intervalo de tempo maior que uma semana antes da E.D.A. de controle, onde o ambiente gástrico provavelmente não sofreu alterações suficientes para provocar mudança no resultado final do pH e da bacteriologia.

O fato dos pacientes números 19 e 21 não terem usado a medicação corretamente não influenciou sobremaneira os resultados, pois a variação do pH e a bacteriologia de suas secreções gástricas mostraram-se significantes, em ambos os casos, com as demais amostras. As explicações são que os pacientes supracitados não completaram mais do que vinte e quatro horas sem a medicação antes da EDA de controle (sendo que o tempo de ação da droga varia de 4 a 72 horas¹³⁰), bem como há um período descrito não bem definido nas 24 horas em que o pH diminui abaixo de 3-4 na vigência do tratamento com omeprazol na dosagem diária de 20 mg^{50,51}, o qual tem se mostrado ser bactericida para a maioria das espécies bacterianas em 10 a 30 minutos^{27,37,48}. Esse fato pode ter propiciado a não evidência da colonização bacteriana gástrica nos pacientes 19 e 21, pois estes poderiam se encontrar nesse período descrito de hipercloridria no momento da coleta de controle.

BARTON et al.¹¹⁹ (1990) descreveram alterações da imunidade de mucosa em indivíduos tabagistas. Apesar disto, os pacientes tabagistas não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação à pHmetria (1,77 antes e 5,41 depois do tratamento) e à colonização gástrica (nenhum dos pacientes foi colonizado), quando comparados aos não tabagistas. Tal fato provavelmente ocorreu pelo número limitado de tabagistas participantes.

Os diagnósticos endoscópicos mais frequentemente encontrados foram gastrite e esofagite (35,71%). Mesmo assim, em consequência do número limitado de pacientes, não foi possível analisar a variação dos resultados em função das doenças.

WALT et al.⁴⁹(1983), num estudo em 9 pacientes portadores de úlcera duodenal que receberam omeprazol 30 mg/d via oral por uma semana, descreveram a elevação do pH de 1,4 para 5,3, ressaltando que o pH ficou acima de 3 em 86% das amostras.

SHARMA et al.⁶⁴ (1984) descreveram que a acidez diminuiu na ordem de 75% ($p < 0,001$), com aumento do pH médio de jejum de 1,89 para 3,09.

A hipocloridria tem sido arbitrariamente definida por vários pesquisadores como pH de jejum acima de 3,5 (WINKELSTEIN 1942)*, 6,0 (CARD e SIRCUS 1958)*, 7,0¹²⁰ e 8,2 (SHAY, KOMAROV e BERK 1950)* (*citados por FELDMAN e BARNETT⁴⁷ 1991). FELDMAN e BARNETT⁴⁷ (1991) definiram hipocloridria como sendo o pico de liberação ácida em resposta a um estimulante de secreção ácida maximamente efetivo inferior ao limite normal para 365 voluntários sadios. Utilizaram o princípio de que quando uma população de indivíduos sadios é estudada, os 2,5% de valores inferiores de pico de liberação ácida podem ser, arbitrariamente, definidos como portadores de hipocloridria verdadeira e os 97,5% restantes como normosecretoras (95%) e hipersecretoras (2,5%). Em seguida, estabeleceram o limite superior para pH de jejum nos indivíduos sem hipocloridria ($n = 354$). Com isso, descreveram que o limite superior da normalidade do pH de jejum para indivíduos sem hipocloridria (limite de confiança 95%, com especificidade de 95% e sensibilidade de 90% para a primeira medida) foi de 5,09 nos homens e de 6,81 nas mulheres. Determinaram, nesse estudo, uma prevalência de 7,67% de hipocloridria. Apesar de não haver uma definição universalmente aceita para hipocloridria, esses foram os valores adotados no presente estudo.

CEDERBERG et al.⁴⁹ (1992), num estudo em 9 pacientes portadores de úlcera duodenal que receberam omeprazol 20 mg/d via oral, 10 mg/d endovenoso e 40 mg/d endovenoso por cinco dias, observaram redução da acidez em 99,9%, 95,7% e 99,9% respectivamente. Sendo que nos grupos que receberam as maiores doses, os pacientes permaneceram com $\text{pH} > 4$ praticamente todo o tempo de estudo.

GILMAN et al.⁷⁹ (1988), HUSEBYE et al.⁴⁴ (1992) e BELITSOS⁸⁷ (1992) descreveram hipocloridria não medicamentosa ($\text{pH} > 3$) em pacientes idosos (80%), aidéticos (100%) e desnutridos (76%), respectivamente.

RAMDANI et al.⁵² (1992) publicaram estudo em 9 pacientes portadores de síndrome de Zollinger-Ellison, no qual mostraram que estes, quando em uso de omeprazol 75 mg/d (média) via oral por seis meses, apresentavam $9,2 \pm 2$ horas com pH abaixo de 3 em vinte e quatro horas.

VERDU et al.⁶⁵ (1994) relataram, num estudo em 14 voluntários sadios que usaram placebo por uma semana seguida com uso de omeprazol 20 mg/d via oral por mais duas semanas, que o pH elevou de 1,9 (1,3 – 5,8) para 4,3 (1,3 – 6,8), com 57% dos pacientes com pH > 4 ao final da terceira semana.

GODDARD e SPILLER¹²¹ (1996) observaram, num estudo em 9 homens sadios e jovens (19 – 27 anos) que usaram omeprazol 40 mg/d via oral por uma semana, aumento significativo do pH ($p < 0,001$).

THORENS et al.¹²² (1996), num estudo onde um dos grupos era composto por 19 pacientes portadores de doenças pépticas em uso de omeprazol 20 mg/d por quatro semanas, descreveram pH médio mais elevado em pacientes colonizados (5,1) do que em não colonizados (2,0).

BRUMMER e STOCKBRUGGER¹²³ (1996), num estudo em 23 pacientes portadores de úlcera duodenal aguda, no qual fizeram, em um dos grupos, uso de omeprazol 20 mg/d via oral por quatro semanas, observaram aumento significativo do pH de 1,5 para 6,1 ($p < 0,01$).

THEISEN et al.¹²⁴ (2000), num estudo em 30 pacientes com doença do refluxo gastroesofágico em uso de omeprazol por pelo menos três meses, encontraram pH médio de 5,3, nos pacientes com colonização gástrica, enquanto acharam pH de 2,6 nos sem colonização.

MOWAT et al.¹²⁵ (2000) descreveram, durante uso de omeprazol, aumento significativo do pH em indivíduos *Helicobacter pylori* positivos (7,8 vs. 3,0; $p < 0,00001$).

Numa análise geral do pH, antes e depois de tratamento com omeprazol, os resultados do presente estudo concordaram com a literatura citada^{49,53,64,122,123}. Percebe-se que o pH médio aumentou de 2,08 para 6,37, com uma variação relativa de 5,83 no grupo dos pacientes com colonização gástrica e 2,72 nos não colonizados ($p < 0,05$), evidenciando a adesão dos pacientes ao tratamento. Em um paciente (número 7) houve diminuição do pH, apesar do tratamento ter sido completo (segundo dados coletados). Apesar dessa diminuição do pH, o paciente número 7 apresentou aumento na contagem bacteriana da secreção gástrica, evento possivelmente relacionado à deficiência imunológica da mucosa gástrica em virtude do tabagismo¹¹⁹ e da história mórbida pregressa de doenças dispépticas. SAGAR et al.¹²⁶ (2000)

demonstraram relação entre o efeito do omeprazol e o pleomorfismo da enzima CYP2C19 (enzima esta relacionada diretamente à farmacodinâmica dos BBP), efeito que pode ter ligação com a falta de resposta à terapêutica empregada nesse paciente. A possibilidade de erro de método na coleta de secreção gástrica, na pHmetria ou na bacteriologia não é consistente, já que se utilizou a mesma técnica em todos os outros casos.

Como descrito por FELDMAN e BARNETT⁴⁷ (1991), o sexo masculino apresentou pH menor do que o feminino tanto antes (2,05) quanto depois (5,87) do tratamento com omeprazol.

Como descrito por HUSEBYE et al.⁴⁴ (1992), os pacientes com mais de 60 anos apresentaram pH maior do que os demais, tanto antes (2,14) quanto depois (7,81) do tratamento com omeprazol.

WALT et al.⁴⁹ (1983), GILMAN et al.⁷⁹ (1988), CEDERBERG et al.⁴⁹ (1992), HUSEBYE et al.⁴⁴ (1992) e BELITSOS⁸⁷ (1992) encontraram prevalência de hipocloridria maior do que no presente estudo, que esteve presente em 10 de 17 pacientes masculinos e em 9 de 11 pacientes femininos após tratamento com omeprazol. A menor prevalência de hipocloridria encontrada no presente estudo, provavelmente, tem origem na falta de uniformidade de conceito em relação à hipocloridria e por possíveis variáveis oriundas dos diferentes métodos de coleta de secreção gástrica, pois quando se coleta secreção gástrica por meio de sondagem oro ou nasogástrica não se pode afirmar que não houve mistura com secreção de faringe ou duodeno, aumentando conseqüentemente o pH.

Apesar disto, FELDMAN e BARNETT⁴⁷ (1991) e VERDU et al.⁶⁵ (1994) encontraram prevalência de hipocloridria semelhante ao descrito no presente estudo.

Cabe ressaltar que não está totalmente esclarecido o valor da influência da E.D.A. quanto ao estímulo de secreção ácida. Acredita-se que o pH diminua em virtude de dois mecanismos principais: estimulação vagal pela passagem do fibrogastoscópio pelo esôfago, e pela distensão gástrica em conseqüência da insuflação.

MILTON-THOMPSON⁶⁸ (1982) e MEYRICK THOMAS et al.⁶⁹ (1987) encontraram, como esperado, menor redução da acidez gástrica do que no presente estudo, em virtude destes terem utilizado cimetidina e ranitidina, respectivamente.

Como demonstrado por THORENS et al.¹²³ (1996) e THEISEN et al.¹²⁴ (2000), o pH médio gástrico dos pacientes colonizados (7,69) foi maior do que o pH dos não colonizados (5,07), com nível de significância ($p < 0,05$).

De acordo com os dados apresentados na literatura citada^{123-125,128}, evidenciou 100,0 % de hipocloridria nos pacientes com colonização gástrica e 30,76% de hipocloridria nos pacientes não colonizados ($p < 0,05$), indicando, desta forma, no presente estudo, que a hipocloridria induzida por tratamento de curta duração com omeprazol aumentou significativamente a colonização gástrica nesses pacientes .

Assim como descrito por MOWAT et al.¹²⁵ (2000), o pH dos pacientes com *Helicobacter pylori* positivo foi menor, tanto antes quanto depois de tratamento com omeprazol. Contudo, pelo fato de a pesquisa sistemática de *Helicobacter pylori* não ter feito parte do presente Protocolo de Pesquisa, só a fizeram os pacientes com indicação clínica. Dessa maneira, a análise dessa variável fica prejudicada.

MILTON-THOMPSON⁶⁸ (1982) não reproduziu resultados anteriores de colonização gástrica descritos por RUDDELL³³ em 1980, assim como SNEPER et al.⁶⁷ (1982) que em estudo semelhante também não descreveram colonização bacteriana do estômago.

SHARMA et al.⁶⁴ (1984) descreveram colonização gástrica após uso de omeprazol ($p < 0,001$), observando que as bactérias mais freqüentes foram *Conynebacterium*, *Staphylococcus sp*, *Neisseria*, *Lactobacilus*, *Veillonella*, *Streptococcus* (alfa-hemolítico e não hemolítico), *Bacteroides* e *Acinetobacter*. Sendo que não houve aparecimento de novas espécies de bactérias após o uso de omeprazol, ocorrendo apenas o aumento de seu número.

MEYRICK THOMAS et al.⁶⁹ (1987) também não encontraram colonização bacteriana do estômago.

GILMAN et al.⁷⁹ (1988), HUSEBYE et al.⁴⁴ (1992) e BELITSOS⁸⁷ (1992) descreveram colonização gástrica em pacientes com hipocloridria não medicamentosa.

VERDU et al.⁶⁵ (1994) relataram colonização gástrica ($p < 0,05$) sem diferença estatisticamente significativa entre a primeira e segunda semana. As bactérias mais freqüentes foram o *Streptococcus alfa-hemolítico e não hemolítico*. O volume de secreção gástrica não se alterou nesse estudo.

GODDARD e SPILLER¹²¹ (1996) observaram colonização bacteriana ($p < 0,05$) no estômago após usarem omeprazol 40 mg/d por uma semana.

THORENS et al.¹²³ (1996) descreveram colonização bacteriana em 8 (42%) dos pacientes. As bactérias mais freqüentes foram aeróbias Gram positivas, por exemplo, *Streptococcus alfa-hemolítico e não hemolítico*. Contudo, encontraram também Gram negativas como *Klebsiela* e *Escherichia coli*.

BRUMMER e STOCKBRUGGER¹²³ (1996) descreveram que não houve significância na colonização bacteriana do estômago; contudo, níveis de pH > 3 – 4 foram significativamente correlacionado com colonização bacteriana do suco gástrico (p < 0,05)

GARCIA RODRIGUEZ e RUIGOMEZ¹²⁷ (1997) conduziram um estudo caso controle com mais de 170.000 usuários crônicos de drogas supressoras da acidez gástrica, descrevendo que o risco relativo de desenvolver gastroenterite bacteriana em usuários de omeprazol é de 1.6 (IC 95% + 1.0 – 2,4) e concluíram que não há suporte para um papel importante da redução da acidez no desenvolvimento de gastroenterite bacteriana.

THEISEN et al.¹²⁴ (2000) observaram colonização (> 10³ CFU/ml) em 11 (36,66%) dos pacientes estudados. Ressaltando que a colonização só ocorreu com pH > 3,8.

VIANI et al.¹²⁸ (2000), em um estudo com 14 voluntários sadios (7 mulheres e 7 homens, com idade média de 24 anos), sem *Helicobacter pylori*, que receberam uma semana de placebo seguida por duas semanas de omeprazol 20 mg/d via oral, concluíram que o pH > 4 foi associado com o aumento da contagem de bactérias redutoras de nitrito (p < 0,05).

MOWAT et al.¹²⁵ (2000) observaram um aumento mais expressivo da colonização gástrica em indivíduos *Helicobacter pylori* positivos (5 x 10⁷ vs. 5 x 10⁵; p < 0,05).

Optou-se, no presente estudo, por não se fazer uso de sub-grupos diferindo entre si na dosagem de omeprazol em virtude da evidência de que as alterações causadas não têm relação de grandeza e de presença ou ausência com a maior dosagem da droga⁶⁶.

GORBACH et al.²⁵ (1967), DRASAR, SHINER e MCLEOD²⁶ (1969), GORBACH e LEVITAN²⁸ (1970), VERDU et al.⁶⁵ (1994) e THORENS et al.¹²³ (1996) descreveram resultados semelhantes aos do presente estudo em relação às bactérias encontradas na secreção gástrica antes e depois de tratamento com omeprazol. Foram encontradas, principalmente, bactérias Gram positivas.

SHARMA et al.⁶⁴ (1984), diferentemente do presente estudo, encontraram contagens significativas de bactérias Gram negativas.

O padrão ouro para o diagnóstico de colonização bacteriana do estômago é a cultura de aspirado^{73,114}, motivo pelo qual não foram usados testes indiretos como, por exemplo, o teste de concentração de hidrogênio expirado no jejum.

O método desenvolvido para coleta de secreção gástrica mostrou-se efetivo, pois as bactérias encontradas nas culturas de saliva e secreção gástrica antes do tratamento com

omeprazol diferiram entre si pela espécie, pelo número (CFU/ml) ou pela ausência de crescimento bacteriano na secreção gástrica.

HAMILTON et al.¹⁰⁶ (1982), descreveram colonização gastrointestinal com bactérias de origem da orofaringe, denominando o evento de “colonização descendente”. Nos casos em que a cultura de secreção gástrica, depois de tratamento com omeprazol, apresentou algum crescimento bacteriano, mesmo que dentro do limite de até 10^3 CFU/ml, as bactérias encontradas na secreção gástrica foram também encontradas na saliva. Tal fato não representa, provavelmente, contaminação da secreção gástrica no momento da coleta, pois se utilizou exatamente a mesma técnica de coleta da secreção gástrica antes do tratamento. O referido fato, possivelmente, representa a origem das bactérias encontradas na secreção gástrica depois do tratamento, ou seja, essas são oriundas, provavelmente, de orofaringe, transportadas por meio de deglutição de saliva e não mais eliminadas pela barreira ácida gástrica.

Numa análise geral, 13 em 28 (46,40%) das culturas de secreção gástrica dos pacientes que já haviam recebido tratamento com omeprazol não apresentaram colonização gástrica, enquanto 15 em 28 (53,6%) restantes colonizaram. Num intervalo de confiança (IC) de 95 %, o limite inferior do IC da incidência das culturas não colonizadas (27,5%) é inferior ao limite superior do IC das culturas colonizadas (72,5%), ou seja, há sobreposição entre o IC dessas incidências. Não podemos, portanto, inferir com 95% de confiança, que em uma população maior com as mesmas características e que tenha feito uso de omeprazol, a incidência de pacientes colonizados será menor que a de não colonizados.

Em concordância com a literatura já citada^{123-125,128}, não houve diferença entre a incidência de colonização gástrica entre homens e mulheres. Cabe menção de que o número de pacientes colonizados não permite, por ser limitado, análise confiável.

O maior número de pacientes colonizados encontravam-se na faixa etária de 30 a 59 anos (10 em 15), fato provocado, provavelmente, pelo maior número de pacientes nesse grupo (66,66%).

Dos 5 pacientes com infecção comprovada por *Helicobacter pylori*, 3 foram colonizados após tratamento com omeprazol. Contudo, como a pesquisa sistemática de *Helicobacter pylori* não fez parte do presente Protocolo de Pesquisa, a análise dessa variável fica pouco consistente.

Os resultados do presente estudo, com relação à colonização bacteriana do estômago, divergiram dos apresentados por SHARMA et al.⁶⁴ (1984), GILMAN et al.⁷⁹ (1988), HUSEBYE et al.⁴⁴ (1992) e BELITSOS⁸⁷ (1992), VERDU et al.⁶⁵ (1994), GODDARD e SPILLER¹²¹ (1996) e VIANI et al.¹²⁸ (2000).

A seguir, serão analisadas as possíveis explicações para essa divergência de achados.

SHARMA et al.⁶⁴ (1984), estudaram pacientes jovens (idade média de 22.6 anos) e saudáveis. Não há menção em seu trabalho de exclusão para pacientes em uso prévio de AINE, corticóides, anti-depressivos, anti-ácidos, anti-histamínicos, BBP e de portadores de doenças sistêmicas. Além do que, a validade do método de coleta é discutível, já que a secreção gástrica foi colhida por meio de sonda nasogástrica e, por tal motivo, não se pode afirmar que as bactérias encontradas não pertenciam à secreção de faringe ou duodeno. A sondagem durou uma noite com aspirações a cada hora. Em virtude disso, não se sabe o quanto das bactérias encontradas resultaram de proliferação inadvertida na sonda. O fato das mulheres não terem participado, pode também ter influência nos resultados, já que há diferença significativa entre o pH em homens e mulheres⁴⁷. Como não foi realizada cultura controle de saliva, não se pode compará-las com as culturas de secreção gástrica para avaliar os métodos de coleta de secreção gástrica e cultura. Outro aspecto a ser considerado é o fato de que SHARMA et al.⁶⁴ (1984) analisaram o aumento da contagem média bacteriana do grupo como um todo, não especificando quantos daqueles indivíduos apresentaram contagem acima do limite da normalidade.

Os resultados descritos por GILMAN et al.⁷⁹ (1988), HUSEBYE et al.⁴⁴ (1992) e BELITSOS⁸⁷ (1992) não podem ser comparados diretamente aos do presente estudo, porque as populações estudadas foram constituídas de pacientes idosos, adécticos e crianças desnutridas, respectivamente. Por essas populações possuírem outros fatores que não somente a hipocloridria, tais como imunossupressão e outras doenças associadas que podem ter influenciado a flora gástrica, não se pode afirmar que as alterações descritas foram devidas, exclusivamente, ao aumento do pH gástrico. Além disto, também apresentaram metodologias com alguns dos problemas já citados, principalmente no que tange ao método de coleta de secreção gástrica.

De forma similar VERDU et al.⁶⁵ (1994) também não fizeram menção aos critérios de exclusão já mencionados. Usaram uma técnica de coleta de secreção gástrica por sondagem nasogástrica diferente das anteriores, pois utilizaram uma sonda dupla ocluída na extremidade

distal, sendo que foi a sonda interna que colheu a amostra, depois de perfurar a sonda externa. Apesar de terem utilizado controle radiológico para determinar a posição da sonda, não se pode afirmar que não houve mistura com a secreção duodenal. Esse método, apesar de mais elaborado, não parece ser superior à coleta por E.D.A., pois esta é feita sob visão direta. Também não se fez cultura de controle de saliva; portanto, não se pode avaliar a efetividade dos métodos de coleta de secreção gástrica e de cultura. Os resultados mostraram 7 pacientes que tinham usado somente placebo e apresentavam cultura gástrica com mais de 10^5 CFU/ml, não mencionando quantos mais com quantidade superior a 10^3 CFU/ml. Como não se espera que placebo leve à colonização gástrica, esses pacientes já apresentavam-na, provavelmente, anterior ao tratamento; contudo, não foram excluídos do protocolo. Fato este que reduziria o número de pacientes pelo menos à metade, inviabilizando a análise dos resultados. Não comentam se a alteração de pH foi estatisticamente significativa. A técnica utilizada também não permite aferir, com certeza, se toda a secreção gástrica havia sido coletada; por conseguinte, não permite avaliar se o uso de omeprazol altera o volume de secreção gástrica. Outro aspecto a ser interpretado é o fato de que, assim como SHARMA et al.⁶⁴ (1984), VERDU et al.⁶⁵ (1994) analisaram o aumento da contagem média bacteriana do grupo como um todo, não especificando quantos daqueles indivíduos apresentaram contagem bacteriana acima do limite da normalidade.

GODDARD e SPILLER¹²¹ (1996), também não estabeleceram critérios de exclusão bem definidos, não mencionando os itens já comentados. Também não participaram mulheres. Usaram técnica de coleta de secreção gástrica discutível, uma vez que fez sondagem oro ou nasogástrica (não bem especificada), incorrendo nos problemas já discutidos. Descreveram que, quando aspiravam secreção biliar, apenas recuavam a sonda, contudo não a substituíam por outra, fato que provavelmente levou à mistura das secreções gástrica e duodenal. Também descreveram aspiração de quantidades muito grandes de secreção gástrica (20 ml descartadas, com posterior aspiração de 80 ml em duas horas com o paciente em jejum por uma noite), enquanto nos pacientes pesquisados neste estudo, por vezes, houve dificuldades em coletar 15 ml de secreção gástrica sob visão direta. Os autores supracitados também não fizeram controle com cultura de saliva, impossibilitando as avaliações já descritas. Descreveram pouco o método de cultura utilizado e não relataram as bactérias encontradas.

VIANI et al.¹²⁸ (2000) coletaram secreção gástrica através de sonda nasogástrica, técnica que pode, pelos motivos já discutidos anteriormente, levar a resultados duvidosos.

Os resultados do presente estudo, com relação à colonização bacteriana do estômago, foram semelhantes aos dos apresentados por SNEPER et al.⁶⁷ (1982), MILTON-THOMPSON⁶⁸ (1982), MEYRICK THOMAS⁶⁹ et al. (1987), THORENS et al.¹²² (1996), BRUMMER e STOCKBRUGGER¹²³ (1996), GARCIA RODRIGUEZ e RUIGOMEZ¹²⁷ (1997) e THEISEN et al.¹²⁴ (2000).

SNEPER et al.⁶⁷ (1982), MILTON-THOMPSON⁶⁸ (1982) e MEYRICK THOMAS⁶⁹ et al. (1987), utilizaram metodologias diferentes entre si e em comparação com o presente estudo, principalmente no que tange à droga utilizada e método de coleta de secreção gástrica. Entretanto, também não encontraram aumentos significativos da contagem bacteriana do estômago em pacientes que se submeteram a aumentos significativos de pH gástrico. Tal fato deve-se, possivelmente, ao fato de terem utilizado drogas menos potentes.

THORENS et al.¹²² (1996) fizeram a coleta de secreção gástrica através de E.D.A, utilizando um cateter estéril duplo ocluído distalmente, técnica que serviu como base para nosso experimento. Contudo, no estudo de THORENS et al.¹²² (1996) foram coletadas secreções gástrica e duodenal concomitantemente, sendo que não é descrito o método que teria evitado a mistura entre essas secreções. Por isso, esse detalhe técnico utilizado pode ter comprometido os resultados, tanto em relação à contagem bacteriana quanto ao pH e às espécies de bactérias encontradas. Descreveram a prevalência de colonização gástrica após uso de omeprazol semelhante aos resultados do presente estudo. Contudo, consideraram como sendo colonização uma contagem acima de 10^5 CFU/ml, fato que pode ter subestimado este valor.

BRUMMER e STOCKBRUGGER¹²³ (1996) descreveram resultados em relação à colonização gástrica semelhantes aos do presente estudo, apesar de algumas diferenças metodológicas, principalmente no que tange à coleta de secreção gástrica.

GARCIA RODRIGUEZ e RUIGOMEZ¹²⁷ (1997) mostraram resultados que, apesar das limitações de um estudo caso controle, podem, indiretamente, representar uma baixa prevalência de colonização gástrica após uso de omeprazol, fato observado no presente estudo.

THEISEN et al.¹²⁴ (2000) descrevem resultados semelhantes aos do presente estudo, tanto em relação ao pH quanto à colonização gástrica, após usar metodologia também semelhante a do presente estudo.

MOWAT et al.¹²⁵ (2000) descreveram resultados em função da presença ou ausência de infecção por *Helicobacter pylori*, variável não estudada sistematicamente neste estudo. Contudo, nos pacientes onde pesquisa de *Helicobacter pylori* foi realizada, por indicação clínica, os resultados são compatíveis aos por eles descritos.

ALVERDY e AOYS⁹⁵ (1991) referiram que a quantidade de imunoglobulinas (principalmente as da classe IgA) nas superfícies de mucosas é o principal fator protetor contra patógenos presentes nas mucosas. Não se dosou IgA luminal, no presente estudo, pois os pacientes com suspeita de imunossupressão clínica foram excluídos^{44,98,100,112,113}.

PARKMAN et al.¹²⁹ (1998) publicaram estudo com uma amostra de 15 pacientes, no qual concluíram que supressores da acidez gástrica estão associados ao retardo do esvaziamento gástrico e aumento da motilidade antral, fatos que poderiam influenciar na colonização bacteriana local. Parece que tal influência não se faz suficientemente importante a ponto de provocar colonização gástrica, haja vista os resultados do presente estudo.

Deste modo, embora os resultados até agora obtidos, por enquanto, apontem para uma incidência de colonização gástrica de 53,57% após uso de Omeprazol por curta duração, novos estudos, com um número maior de pacientes, devem ser efetuados, considerando essas variáveis a médio e longo prazo.

6. CONCLUSÕES

6.1. A incidência de colonização aeróbia do estômago após tratamento de curta duração com omeprazol em pacientes portadores de doenças clórido-pépticas, no tempo estudado, é de 15 em 28 ou 53,57% (IC 95%= 33,9 – 72,5).

6.2. A hipocloridria induzida por tratamento de curta duração com omeprazol em pacientes portadores de doenças clórido-pépticas aumenta significativamente a colonização aeróbia do estômago destes pacientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soll AH. Mechanisms of action of antiseecretory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1986;21(suppl 125):1-6.
2. Wolfe MM. e Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988;319(26):1707-15.
3. Black JW, Duncan WAM, Durant GJ, Ganellin CR, Parsons ME. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972;236:385-90.
4. Ganellin R. The characterisation and development of cimetidine as a histamine H₂-receptor antagonist. In: Harvengt C, et al. , eds. *Proceedings of a national symposium on cimetidine*. Excerpta Medica, Oxford, 1978,p.1-13.
5. Brittain RT, Daly MJ, Jack D, Martin LE, Stables R, Sutherland M. The outline of the animal pharmacology of ranitidine. In: Misiewicz JJ, Wirmsley KC, eds. *The clinical use of ranitidine*. Medical Publications Foundation, Oxford, 1982;p.1-10.
6. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ranitidine: a review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1982;24:267-303.
7. Selway SA. Potential hazards of long-term acid suppression. *Scand J Gastroenterol* 1990;178(Suppl):85-92.
8. Fellenius E, Berglindh T, Sachs G, et al. Substituted benzimidazoles inhibit secretion blocking (H⁺ K⁺) ATPase. *Nature* 1981;290:159-61.
9. Olbe L, Haglund U, Leth R et al. Effects of susbitituted benzimidazole (H149/94) on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology* 1982;83:193-8.
10. Brittain RT, Jack K. Histamine H₂-antagonists: past, present and future. In: Hirschowitz BI, Spenny JG, eds. *Receptors and the upper gastrointestinal tract*. Advanced Therapeutic Communications Inc. New York, 1983;p.174-86.
11. Wallmark B. Mechanism of action of omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1986;21(suppl):11-7.

12. Garnett WR. Considerations for long-term use of proton-pump inhibitors [see comments] *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(21):2268-79.
13. Howden CW, Reid J, Forrest J. Effects of omeprazole on gastric acid secretion in human volunteers. [Abstract]. *Gut* 1983;24:A498.
14. Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L. Effect of omeprazole – a gastric proton pump inhibitor – on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut* 1983;24:270-6.
15. Shamburek RD, Schubert ML. Control of gastric acid secretion. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:527-50.
16. Lampkin TA, Quellet D, Hak LJ et al. Omeprazole: a novel antisecretory agent for the treatment of acid-peptic disorders. *DICP Ann Pharmacother*. 1990;24:393-402.
17. Maton P. Omeprazole . *N Engl J Med* 1991;324:965-75.
18. Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors: pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs* 1998;56:307-35.
19. Deerfield, IL. Prevacid package inset. TAP Pharmaceuticals; 1998.
20. Wayne, PA. Prilosec package inset.: Astra Merck; 1998.
21. Wormsley KG. Assessing the safety of drugs for the long-term treatment of peptic ulcers. *Gut* 1984;25:1416-23.
22. Colin-Jones KG. Acid suppression: how much is needed? Adjust it to suit the condition. *Br Med J* 1990;301:564-5.
23. Finegold S, Attebery HR, Sutter VL. Effect of diet on human fecal flora: Comparison of Japanese and American Diets. *Am J Clin Nutr* 1974;27:1456-69.
24. Moore WEC, Holdeman LV. Discussion of current bacteriologic investigations of the relationships between intestinal flora, diet, and colon cancer. *Cancer Res* 1975;35:3418-20.
25. Gorbach LS, Plaut AG, Nahas L, Weinstein L, Studies of intestinal microflora. II. Microorganisms of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. *Gastroenterology*. 1967;53:856-67.
26. Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric subjects. *Gastroenterology* 1969; 56:71-9.

27. Giannella RA, Broitman AS, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. *Gut* 1972;13:251-6.
28. Gorbach LS, Levitan R. Intestinal flora in health and in gastrointestinal diseases. In: Glass GBJ, ed. *Progress in gastroenterology*, Vol. 2. New York: Grune and Stratton, 1970;p.252-75.
29. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984;86:174-93.
30. Allan Gray JD, Shiner M. Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. *Gut* 1967;8:574-81.
31. Williams C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* Jun 2001; 15(3): 511-21.
32. Cash R, Music S, Libonati J, Snyder M, Wenzel R, Hornick R. Response of man to infection with *V. cholerae*. I. Clinical, serologic and bacteriologic response to a known *inoculum*. *J Infect Dis* 1974;129:45-52.
33. Ruddell WSJ, Axon ATR, Findlay JM, Bartholomew BA, Hill MJ. Effect of cimetidine on gastric bacterial flora. *Lancet* 1980;i:672-4.
34. Rolfe RD. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. *Ver Inf Dis* 1984;67:S73-S59.
35. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987;28:96-107.
36. Tramont EC: General or nonspecific host defense mechanisms. In: *Principles and practice of infectious diseases*, 3rd ed. Eds G.L. Mandell, R. G. Douglas Jr. And J. F. Bennett. Churchill Livingstone, New York, 1990;p. 33.
37. Wilder-Smith CH, Spirig C, Krech T et al. Bactericidal factors in gastric Juice . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:885-91.
38. Broido PW, Gorbach SL, Nyhus LM. Micro-flora of the gastrointestinal tract and the surgical mal-absorption syndromes. *Surg Gynecol Obstet* 1972;135:449-60.
39. Browning GG, Buchan KA, Mackay C. The effect of vagotomy and drainage on the small bowel flora. *Gut* 1974;15:139-42.
40. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterol* 1979;76:1035-55.

41. Muscroft TJ, Deane AS, Young D, Burdon DW, Keighley MRB. The micro-flora of the postoperative stomach. *Br J Surg* 1981;68:560-4.
42. Holt PR, Rosenberg IH, Russell RM. Causes and consequences of hypochlorhydria in the elderly. *Dig Dis Sci* 1989;34:933-7.
43. Gorbach SL, Tabaqchali S. Bacteria, bile, and the small bowel. *Gut* 1969;10:963-72.
44. Husebye E; Skar V; Høverstad T; Melby K. Fasting hypochlorhydria with Gram positive gastric flora is highly prevalent in healthy old people. *Gut* 1992;33(10):1331-7.
45. Finegold FM, Sutter VL, Mathisen GE. Normal indigenous intestinal flora. In: Hentges DJ, ed. *Human intestinal flora in health and disease*. New York: Academic Press, 1983:33-54.
46. Thulig B. Impact of anaesthetic procedures on the oropharyngeal and gastrointestinal defense against carriage. In: Stoutenbeck CP, Ban Sacne HK, eds. *Infection and the anesthetist*. Clinical anesthesiology N° 5. London: Bailliere, 1991;p.27-38.
47. Feldman M; Barnett C. Fasting gastric pH and its relationship to true hypochlorhydria in humans. *Dig Dis Sci* 1991;36(7):866-9.
48. Freston JW. Long-term acid control and proton pump inhibitors: interactions and safety issues in perspective. *Am J Gastroenterol* 1997;92(4 Suppl):51S-55S; discussion 55S-57S.
49. Walt RP, Gomes MFA, Wood EC, Logan LH, Pounder RE. Effect of daily oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity. *Br Med J* 1983;287:12-14.
50. Lanzon-Muller S, Pounder RE, Hamilton MR, et al. Twenty-four hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1987;1:239-56.
51. Cederberg C, Thomson ABR, Mahachai V, et al.: Effect of intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1992;103:913-18.
52. Ramdani A, Paul G, Ruzzniewski P et al. Comparative efficiency of lansoprazole and omeprazole on 24-hour intragastric pH measurement in 9 cases of Zollinger-Ellison syndrome. [Abstract] *Gastroenterology*. 1992;102:A151.
53. Verdu EF, Fraser R, Armstrong D et al. Effects of omeprazole and lansoprazole on 24-hour intragastric pH in *Helicobacter pylori*-positive volunteers. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29:1065-9.

54. Giannella RA, Broitman AS, Zamchek N. Influence of gastric acidity on bacterial and parasitic enteric infections. A perspective. *Ann Intern Med* 1973;78:271-6.
55. Dupont GL, Hornick RB, Snyder MJ, Libonati JP, Formal SB, Gangarosa EJ. Immunity in shigellosis I. Response of man to attenuated strains of shigella. *J Infect Dis* 1972;125:5-11.
56. Nadlin DR, Levine RJ, Levine MM, et al. Cholera, non-vibrio cholera and stomach acid. *Lancet* 1978;2:856-9.
57. Modlin Im, Goldenring JR, Lawton GP et al. Aspects of the theoretical basis and clinical relevance of low acid states. *Am j Gastroenterol*. 1994;89:308-18.
58. Steefan R. Antacids – A risk factor in travelers' brucellosis. *Scand J Infect Dis* 1977;9:311-2.
59. Anonymous. Battles against Giardia in gut mucosa. [Leading article]. *Lancet* 1982;2:527-8.
60. Gray JDA, Shiner M. Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. *Gut* 1967;8:574-81.
61. Stockbrugger RW, Cotton PB, Menon GG, et al. Pernicious anemia, intragastric bacterial overgrowth and possible consequences. *Scand J Gastoenterol* 1984;19:355-64.
62. Stockbruegger RW Bacterial overgrowth as a consequence of reduced gastric acidity. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1985, 111: 7-16.
63. Creutzfeldt W, Lamberts R. Is hypergastrinaemia dangerous to man? *Scand J Gastroenterol* 1991;26(suppl 180):179-91.
64. Sharma BK, Santana IA, Wood EC et al. Intragastric Bacterial activity and nitrosation before, during, and after treatment with omeprazole. *Br Med J*. 1984;289:717-9.
65. Verdu EF, Viani F, Armstrong D et al. Effect of omeprazole on intragastric Bacterial counts, nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds. *Gut*. 1994;35:455-60.
66. Fried M, Siegrist H, Frei R, Froehlich F, Duroux P, Thorens J, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment with omeprazole in outpatients. [Abstract] *Gastroenterology* 1992;102:A71.
67. Snepar R, Poporad GA, Romano JM, Kobasa WD, Kaye K. Effect of cimetidine and antacid on gastric microbial flora. *Infect Immun* 1982;36:518-24.

68. Milton-Thompson GJ, Lightfoot NF, Ahmet Z, et al. Intra-gastric acidity, bacteria, nitrite and N-nitroso compounds, before, during and after cimetidine treatment. *Lancet* 1982;i:1091-5.
69. Meyrick TJ, Misiewicz JJ, Cook AR, et al. Effects of one year's treatment with ranitidine and the truncal vagotomy on gastric contents. *Gut* 1987;28:726-738.
70. Rantala A; Ovaska J. Association between medically induced achlorhydria of the stomach and a severe postoperative infection? A report of two cases. *Ann Chir Gynaecol* 1994;83(3):268-70.
71. Muscroft TJ, Burdon DW, Youngs D, Keighley MRB. Cimetidine and the potential risk of postoperative sepsis. *Br J Surg* 1981;68:557-9.
72. Lundell L, Persson G: Does preoperative treatment with cimetidine increase the risk of postoperative infection? *Ann Chir Gynaecol* 1983;72:312.
73. Saltzman JR; Kowdley KV; Pedrosa MC; Sepe T; Golner B; Perrone G; Russell RM . Bacterial overgrowth without clinical mal-absorption in elderly hypochlorhydric subjects [see comments] *Gastroenterology* 1994;106(3):615-23.
74. Giannella RA, Broitman AS, Zamcheck N. Vitamin B12 uptake by intestinal microorganisms: Mechanism and relevance to syndromes of intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Invest* 1971a;50:1100-07.
75. Wittman W, Hansen JKL, Browlee K. An evaluation of gastric acid secretion in kwashiorkor by means of the augmented histamine test. *S Afr Med J* 1968;2:400-6.
76. Gracey M, Suharjono S, Stone DE. Microbial contamination of the gut. Another feature of malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1973;26:1170-4.
77. Thomason H, Burke V, Gracy M. Impaired gastric function in experimental malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1278-80.
78. McEvoy A, Dutton J, James OFW. Bacterial contamination of the small intestine is an important cause of occult mal-absorption in the elderly. *Br Med J* 1983;287:789-93.
79. Gilman RH, Partanen R, Brown KH, Spira WM, Khanam S, Greenberg B et al. Decreased gastric acid secretion and bacterial colonization of the stomach in severely malnourished Bangladeshi children. *Gastroenterology* 1988;94:1308-14.
80. Russell R. Nutritional assessment. In: wyngaarden J, Smith Jr. L, Bennett J, eds. *Cecil Textbook of medicine*. Philadelphia: Saunders, 1991;p.1151-5.

81. Bistran RB. Nutritional assessment. In: Bennett JC, Plum F et al., editores. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. p.1151-4.
82. Holt PR. Diarrhea and mal-absorption in the elderly. Gastroenterol Clin North Am 1990;19:345-60.
83. Drasar BS, Shiner M. Studies on the intestinal flora. II. Bacterial flora of the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. Gut 1969;10:812-19.
84. Greenlee HB, Gelbart SM, DeOrio AJ, Grancscatti DS, Paez J, Reinhardt GF. The influence of gastric surgery on the intestinal flora. Am J Clin Nutr 1977;30:1826-33.
85. Enanker LK, Nilsson F, Ryden AC, Schawan A. The aerobic and anaerobic micro-flora of the gastric remnant more than 15 years after Billroth II resection. Scand J Gastroenterol 1982;17:715-20.
86. Bjorneklett A, Fausa O, Midtbedt T. Small bowel bacterial overgrowth in the post gastrectomy syndrome. Scand J Gastroenterol 1983;18:277-87.
87. Belitsos PC, Greenson JK, Yardley JH, et al. Association of gastric hypoacidity with opportunistic enteric infections in patients with AIDS. J Infect Dis 1992;166:277-84.
88. Krasinski S, Russell R, Samloff, Jacob R, Dallal G, McGandy R, et al. Fundic atrophic gastritis in al elderly population. Effect on hemoglobin and several nutritional indicators. J Am Geriatr Soc 1986;34:800-6.
89. Ulualp K, Condon RE: Antibiotic prophylaxis for scheduled operative procedures. Infect Dis Clin North Am 1992;6:613.
90. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. The Sydney System : Epidemiology and natural history of chronic gastritis. J Gastroenterol Hepatol 1991;6:244-51.
91. Katelaris PH, Seow F, Lin BPC, Napoli J, Ngu MC, Jones DB. Effect of age, *Helicobacter pylori* infection, and gastritis with atrophy and gastric acid secretion in healthy men. Gut 1993;34:1032-7.
92. Saltzman J. Epidemiology and natural history of atrophic gastritis. In: Holt P, Russell R, eds. Chronic gastritis and hypochlorhydria in the elderly. Boca Raton: CRC, 1993:31-47.
93. Crago SS, Kytteh WH, Moro I, et al. Distribution of IgA1, IgA2 and J-chain-containing cells in human tissues. J Immunol 1984;132:16-8.
94. Diamond I. Alcoholism and alcohol abuse. In: Bennett JC, Plum F et al., eds. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. p.47-9.

95. Alverdy J, Aoyo E. The effect of glucocorticoid administration on bacterial translocation. *Ann Surg* 1991;214:719-23.
96. Cozon G, Cannella D, Perriat-Langevin A, et al. Transient secretory IgA deficiency in mice after cyclophosphamide treatment. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;61:93-102.
97. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: Humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989;97:1562-84.
98. Budhraj M, Levendoglu H, Kocka F, et al. Duodenal mucosal T cell sub-population and bacterial cultures in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1987;82:427-31.
99. Lake-Bakaar G, Quadros E, Beidas S, et al. Gastric secretory failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;109:502-4.
100. Smith Pd, Lane C, Gill VJ, et al. Intestinal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;108:328-33.
101. Shaffer RT, LaHatte LJ, Kelly JW, et al. Gastric acid secretion in HIV-1 infection. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1777-80.
102. Schimpff SC, Younf VM, Greene WH, Vermeulen GD, Mood MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia: Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972;77:707-14.
103. Stern M, Dietrich R, Muller J. Small intestinal mucosa in coeliac disease and cow's milk protein intolerance. *Eur J pediatr* 1982;139:101-5.
104. O'Mahony S, Vestey JP, Ferguson A. Similarities in intestinal humoral immunity in dermatitis herpetiformis without enteropathy and in coeliac disease. *Lancet* 1990;335:1487-90.
105. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987;93:480-9.
106. Hamilton K, Worsley BW, Cobden I, et al. Simultaneous culture of saliva and jejunal aspirate in the investigation of small bowel bacterial overgrowth. *Gut* 1982;23:847-53.
107. Siurala M, Isokoski M, Varis K, Kekki M. Prevalence of gastritis in a rural population. *Scand J Gastroenterol* 1968;3:211-23.
108. Roberts SH, James O, Jarvis EH. Bacterial overgrowth syndrome without blind loop: a cause for malnutrition in the elderly. *Lancet* 1977;ii:1193-5.

109. Moore JG, Tweedy C, Christian PE, Katz FL. The effect of age on gastric emptying of liquid-solid meals in man. *Dig Dis Sci* 1983;28:340-4.
110. Horovitz M, Maddern GJ, Chatterton BE, Collins PJ, Harding PE, Shearman KJC. Changes in gastric emptying rates with age. *Clin Sci* 1984;67:213-8.
111. Simon GL, Gorbach SL. The human intestinal micro-flora. *Dig Dis Sci* 1986;31 (suppl):147S-62S.
112. Whalen GE, Soergel KH, Geenen JE. Diabetic diarrhea. *Gastroenterol* 1969;56:1021-32.
113. Gorbach SL, Lal D, Levitan R. Intestinal micro-flora in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1970;49:36a.
114. Kerlin P, Wong L . Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 1988;95:982-8.-
115. Wilcox CM, Waites KB, Smith PD. No relationship between gastric pH, small bowel bacterial colonization, and diarrhea in HIV-1 infected patients. *Gut* 1999;44(1):101-5.
116. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology* 1985;88:638-48.
117. Silva CAJ. Translocação bacteriana após anastomose bílio-digestiva. Estudo experimental em cães Beagle. São Paulo;1997.[Tese de Doutorado – Escola Paulista de Medicina].
118. Vieira S. Introdução à Bioestatística. 5ª ed. Rio de Janeiro: Campus, 1988.
119. Barton JR, Riad M, Gaze MN, et al. Mucosal immunodeficiency in smokers and in patients with epithelial head and neck tumors. *Gut* 1990;31:378-82.
120. Baron JH. Gastritis, anemia and hyosecretion. *In Clinical tests of Gastric Secretion*. New York, Oxford University Press;1979. p.79-85.
121. Goddard AF, Spiller RC. The effect of omeprazole on gastric juice viscosity, pH and bacterial counts. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(1):105-9.
122. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomized double blind study. *Gut* 1996;39:54-9.
123. Brumer RJ and Stockbrugger RW. Effect of nizatidine 300 mg at night and omeprazole 20 mg in the morning on 24-hour intragastric pH and bacterial overgrowth in patients with acute duodenal ulcer. *Dig Dis Sci* 1996;41(10):2048-54.

124. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg* 2000;4(1):50-4.
125. Mowat C, Williams C, Gillen D, Hossack M, Gilmour D, Carswell A et al. Omeprazole, *Helicobacter pylori* status, and alterations in the intragastric milieu facilitating bacterial N-nitrosation. *Gastroenterology* 2000;119(2):339-47.
126. Sagar M, Tybring G, Dahl ML, Bertilsson L and Seensalu R . Effects of omeprazole on intragastric pH and plasma gastrin are dependent on the CYP2C19 polymorphism. *Gastroenterology* 2000;119(3):670-6.
127. Garcia Rodriguez LA and Ruigomez A. Gastric acid, acid-suppressing drugs, and bacterial gastroenteritis: how much of a risk? *Epidemiology* 1997;8(5):571-4.
128. Viani F, Siegrist HH, Pignatelli B, Cederberg C, Idstrom JP, Verdu EF et al. The effect of intragastric acidity and flora on the concentration of N-nitroso compounds in the stomach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(2):165-73.
129. Parkman HP, Urbain J-LC, Knight LC, Brown KL, Trate DM, Muller MA et al. Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility. *Gut* 1998;42(2):243-50.
130. Kornokolvas .Dicionário Terapêutico Guanabara. Ed Guanabara Koogan.1999:10.5.
131. Center for Disease Control, World Health Organization. Epi Info. Epidemiologia em microcomputadores: um sistema de processamento de texto, banco de dados e estatísticas [programa de computador]. Atlanta: OPAS/WHO; 1990).

8. NORMAS E RESOLUÇÕES ADOTADAS

BIREME -*Diretório de Publicações Periódicas Indexadas na base de dados LILACS*. São Paulo, julho de 1988.

Colegiado do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina. Resolução N.001/2001 de 05.07.2001-*Normatização para os trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina*. Florianópolis. 2001

Comissão de Nomenclatura da sociedade Brasileira de anatomia- *Nomina Anatômica*. 5. ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1987. 110p.

Cuenca AMB, Noronha DP, Ferraz MLEF, Andrade MTD- *Guia de apresentação de teses*. São Paulo: Biblioteca/USP; 1998. 82p.

DeCs-Descritores em ciências da saúde. São Paulo, BIREME, 1992. 1111p.

Goldenberg.S, Azevedo JLMC, Población DA e Fino TPM- *Referências bibliográficas: manual adotado pelo curso de Pós-Graduação em Técnica Operatória e cirurgia Experimental da Escola Paulista de Medicina*. 1990. 40p.

Ministério da Saúde. Resolução N. 196, de 10.10.96 -*Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos*. Brasília, 1996. 18p.

Ministério da Saúde. Resolução N. 251, de 05.08.97 -*Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos*. Brasília, 1997. 10p.