

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ESTUDO RESTROSPECTIVO SOBRE A PRESENÇA DE *Helicobacter sp.* EM CÃES
SUBMETIDOS A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS
VETERINÁRIAS DA UFRGS**

Letícia Franciele Gomes Kinappe
Graduanda em Medicina Veterinária

Porto Alegre
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ESTUDO RESTROSPECTIVO SOBRE A PRESENÇA DE *Helicobacter sp.* EM CÃES
SUBMETIDOS A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS
VETERINÁRIAS DA UFRGS**

Autor: Letícia Franciele Gomes Kinappe

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial
para obtenção da Graduação em
Medicina Veterinária**

Orientadora: Anelise Bonilla Trindade-Gerardi

Porto Alegre

2018

RESUMO

Helicobacter sp. são bactérias espiraladas com capacidade de produzir urease para catalisar ureia em amônia e bicarbonato sendo encontrada no estômago de humanos, cães, gatos e outros animais podendo ser um possível agente zoonótico. A presença de *Helicobacter sp.* como causa em gastroenteropatias é controversa e, ainda é pouco explorada na medicina veterinária. O objetivo deste estudo é fazer um levantamento da ocorrência de *Helicobacter sp.* no estômago de cães que foram submetidos a endoscopia digestiva alta e sua associação com alterações histopatológicas, no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS. Foram analisados 57 prontuários de pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta no período de julho de 2013 a julho de 2016. Destas, 33 prontuários apresentavam as informações completas referentes a *Helicobacter sp.* e foram analisados o perfil dos pacientes como raça, ao sexo, à idade, sinais clínicos alterações endoscópicas, a realização do teste de urease e alterações histopatológicas completas. Os resultados dos exames histopatológicos foram separados em grupos, primeiramente, conforme a presença ou não de *Helicobacter sp.* na amostra (Grupo H+ e Grupo H-). Após, cada grupo foi subdividido em categorias que indicam alterações de mucosa presente ou ausente (AM+ e AM-). De acordo com essa classificação, foram relacionados os grupos: Grupo H+/AM+: com presença de *Helicobacter sp.* e pacientes que obtiveram alterações na mucosa gástrica do estômago; Grupo H+/AM-: referente com presença de *Helicobacter sp.* e sem alterações na mucosa estomacal; Grupo H-/AM+: sem presença de presença de *Helicobacter sp.* e com alterações no estômago e Grupo H-/AM-: sem presença de presença de *Helicobacter sp.* e que não tiveram alteração no estômago. O perfil de cães atendidos no período foi de fêmeas, sem raça definida, com idade média de 7,8 anos, e peso médio de 21,6 quilos. As causas principais para realização de endoscopia foram: presença de nódulos, neoplasias, vômito, anorexia e diarreia. A análise relacionada aos resultados histopatológicos revelou que 72,7% (24/33) dos pacientes tinham presença de *Helicobacter sp.* (Grupo H+) nas amostras. Dentro deste parâmetro, foram 61% (20/33) pertencentes ao Grupo H+/AM+, e destes pacientes, 50% (10) apresentavam sinais clínicos relacionados ao sistema digestório. No teste de urease, 65% (13/20), estes pacientes tiveram o teste positivo, enquanto 15% (03/20) negativo e 20% (04/20) que não realizaram. Em relação ao Grupo H+/AM-, 12% (04/33) dos pacientes pertenceram a este parâmetro, com 50% (02/04) positivo ao teste de urease e outros 50% (02/04) que não realizaram. Pacientes que obtiveram resultado histopatológico negativo para *Helicobacter sp.* (GRUPO AM-) foram 27,3% (9/33). O Grupo H-/AM+ obteve 9% (03/33)

dos pacientes nesta condição. Pacientes sem sinais clínicos foram 66,6% (02/03) e no teste de urease 33,3% (01/03) eram positivos. O Grupo H-/AM- corresponde a 18% (06/33) do total de pacientes analisados e todos sem sinais clínicos. Neste grupo, foram 83% (05/06) dos pacientes que obtiveram teste de urease positivo e 17% (01/06) negativo. Sendo assim, conclui-se que *Helicobacter sp.* estava presente na maior parte das amostras coletadas de animais submetidos a endoscopia digestiva alta, sugerindo também uma associação com a sintomatologia relacionada ao trato gastrointestinal e com alterações histopatológicas.

PALAVRAS-CHAVE: Helicobacteriose, gastrite, bactéria, estômago, endoscopia

ABSTRACT

Helicobacter sp. are spiraled bacteria capable of producing urease to catalyze urea in ammonia and bicarbonate being found in the stomach of humans, dogs, cats and other animals and may be a possible zoonotic agent. The presence of *Helicobacter sp.* as a cause in gastroenteropathy is controversial and is still little explored in veterinary medicine. The objective of this study is to make a survey of the occurrence of *Helicobacter sp.* in the stomach of dogs that underwent high endoscopy and its association with histopathological alterations, in the Hospital of Veterinary Clinics of UFRGS. A total of 57 medical records of patients submitted to upper digestive endoscopy in the period from July 2013 to July 2016 were analyzed. Of these, 33 medical records presented the complete information regarding *Helicobacter sp.* and the profile of patients such as race, sex, age, clinical signs, endoscopic changes, urease test and complete histopathological changes were analyzed. The results of the histopathological exams were separated into groups, firstly according to the presence or not of *Helicobacter sp.* in the sample (Group H and Group H-). Afterwards, each group was subdivided into categories that indicate alterations of present or absent mucosa (AM+ and AM-). According to this classification, the following groups were related: Group H+ /AM: *Helicobacter sp.* and patients who had altered gastric mucosa of the stomach; Group H+/AM-: with presence of *Helicobacter sp.* and without changes in the stomach mucosa; H-/AM+ group: no presence of *Helicobacter sp.* and with alterations in the stomach mucosa and Group H-/AM-: presence of *Helicobacter sp.* and that there was no change in the stomach. The profile of dogs attended in the period was of females, with no defined breed, with average age of 7.8 years, and average weight of 21.6 kilos. The main causes for endoscopy were: presence of nodules, neoplasias, vomiting, anorexia and diarrhea. The analysis related to histopathological results revealed that 72.7% (24/33) of the patients had *Helicobacter sp.* (Group H+) in the samples. Within this parameter, 61% (20/33) belonged to the H+/AM+ Group, and of these patients, 50% (10) presented clinical signs related to the digestive system. In the urease test, 65% (13/20), these patients had the positive test, while 15% (03/20) negative and 20% (04/20) who did not perform. In relation to Group H+/AM-, 12% (04/33) of the patients belonged to this parameter, with 50% (02/04) positive to the urease test and another 50% (02/04) who did not perform. Patients who obtained histopathological results negative for *Helicobacter sp.* (Group AM-) were 27.3% (9/33). The H-/AM+ Group obtained 9% (03/33) of the patients in this condition. Patients without clinical signs were 66.6% (02/03) and in the urease test 33.3% (01/03) were positive. The H-/AM- group corresponds to 18%

(06/33) of the total patients analyzed and all without clinical signs. In this group, 83% (05/06) of the patients who had urease positive test and 17% (01/06) negative. Thus, we conclude that *Helicobacter sp.* was present in most of the samples collected from animals submitted to upper digestive endoscopy, also suggesting an association with symptoms related to the gastrointestinal tract and with histopathological alterations.

Keywords: Helicobacteriosis, bacterium, stomach, veterinary.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 Características do agente	8
2.2 Epidemiologia.....	9
2.3 Potencial zoonótico.....	10
2.4 Patogenia.....	10
2.5 Métodos de diagnóstico.....	11
3 ESTUDO RETROSPECTIVO	12
3.1 Resultados.....	12
4 DISCUSSÃO.....	18
5 CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

Helicobacter sp. são bactérias em forma de bacilo, flageladas, helicoidais, gram-negativas, oxidase-positivas e catalase positivas (com exceção do *H. Canis*) e produtoras de urease, principalmente as de colonização da mucosa gástrica (QUINN, 2005). Podem ser encontradas na mucosa gástrica, fígado e no intestino, tanto de animais saudáveis quanto de animais com problemas gastrintestinais (HWANG *et al.*, 2002). Em humanos, a espécie *Helicobacter pylori* pode ser responsável por úlceras gástricas e duodenais, gastrites e adenocarcinoma gástrico (HERMANNNS *et al.*, 1995; PAPASOULIOTIS *et al.*, 1997). Já foram relatados colonização de *Helicobacter sp.* em várias espécies, como cães, gatos, suínos, entre outros. Há estudos que avaliam a correlação entre infecções em humanos e animais que indiquem o potencial zoonótico (HAESEBROUCK *et al.*, 2009).

O diagnóstico é realizado utilizando métodos invasivos ou não. Na Medicina Veterinária, o meio mais utilizado é a endoscopia digestiva alta, um método invasivo, que utiliza a coleta de fragmentos advindos da mucosa gástrica, além de Reação em Cadeia Polimerase (PCR), histologia, cultura bacteriana e teste de urease (HAHN *et al.*, 2000). O teste de urease é utilizado devido a capacidade da bactéria em reduzir ureia em amônia, alcalinizando o pH estomacal e, garantindo assim, sua sobrevivência no estômago no pH estomacal, porém os resultados podem indicar falsos-positivos ou falsos-negativos (SIQUEIRA *et al.*, 2007). O exame histopatológico avalia as alterações da mucosa e indica a presença da bactéria nos tecidos sendo um método bastante eficaz (GUARNER *et al.*, 2009).

Devido ao potencial zoonótico e a grande capacidade de *Helicobacter sp.* gerar transtornos gastrintestinais, necessita-se assim de mais estudos sobre a prevalência na população de cães e gatos acometidos com gastroenteropatias (SIMPSON *et al.*, 2000) e a relação desta bactéria com a severidade dos sinais clínicos, além de uma análise dos resultados obtidos nos exames mais utilizados como o teste de urease e histopatologia.

A proposta do presente estudo é fazer um levantamento da ocorrência de *Helicobacter sp.* no estômago de cães que foram submetidos a endoscopia digestiva alta, estabelecendo o perfil de animais atendidos, presença ou ausência dos sinais clínicos ligados ao trato digestório, verificando a colonização pela bactéria e alterações gástricas apresentadas no exame histopatológico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características do agente

Helicobacter sp. são bactérias em forma de bacilo, são gram-negativas, flageladas, formato helicoidal curvas ou em forma de S, microaerófilas, não-sacarolíticas, oxidase-positiva e catalase-positivas com exceção de *H. canis* que é catalase-negativa. A reação de urease é a principal característica de helicobacteres que colonizam estômago (QUINN *et al.*, 2012).

Algumas espécies são comumente encontradas na mucosa gástrica e outras, no intestino tanto de humanos quanto de animais (QUINN *et al.*, 2012). *H. canis* já foi isolada de cães que apresentavam diarreia, assim como de cão sem histórico de alterações gastrointestinais (SOLNICK; SCHAUER, 2001). Em felinos, já houve um relato de um gato, de raça Bengal, com histórico de diarreia por seis meses estar acometido por essa espécie de helicobacter. Há hipóteses de que *H. canis* possa estar relacionada com doença hepática e gastroenterites em carnívoros e seres humanos (SOLNICK; SCHAUER, 2001). *H. felis* foi reportado por LEE *et al.* (1988), identificado através de cultura de um microrganismo isolado do estômago de gatos com características de helicobactérias. SIMPSON *et al.*, (1999) relataram o desenvolvimento de gastrite provocada por *H. felis* em cães experimentalmente infectados. Cães e gatos podem estar infectados com variadas espécies de *Helicobacter sp.* sendo o *H. bizzozeronii* de maior prevalência em biopsias de estômago de cães (BULCK *et al.*, 2005).

Em estudo de SMET *et al.* (2018), foi analisado 108 genomas de *Helicobacter* gástrico e incluiu 54 genomas de *Helicobacter* entero-hepáticos com objetivo de comparação. Uma análise de fluxo genético entre gerações reforçou a presença de uma barreira, impedindo a troca genética entre as espécies de *Helicobacter* gástrico e entero-hepático e, desvendou muitos eventos de fluxo gênico dentro e através das espécies residentes no estômago. Considerando que animais de estimação podem ter diferentes espécies de *Helicobacter* colonizando a mucosa gástrica, a troca genética entre linhagens cão e gato foi evidenciada revelando em *H. heilmannii* e *H. bizzozeronii* a maior recombinação interespecífica. Outra troca identificada foi entre *H. pylori* (em particular, as linhagens africanas ancestrais), *H. acinonychis* de felinos selvagens e *H. cetorum* de mamíferos marinhos. Por não compartilharem o mesmo hospedeiro, pode ser um indício de remanescente de ancestralidade compartilhada. Esta análise sobre *Helicobacter spp.* gástrico revelou que as espécies de *Helicobacter* relacionadas com os animais domésticos evoluíram em paralelo com *H. pylori* e seus dois parentes mais próximos (*H. acinonychis* e *H. cetorum*), em vez de juntos.

2.2 Epidemiologia

SJOMINA *et al.* (2018), indica que a tendência de declínio na prevalência da infecção em humanos por *H. pylori* continua em estudos realizados na Europa e em alguns países do Oriente Médio, pois a prevalência permaneceu relativamente estável. Os resultados são relacionados ao índice de desenvolvimento humano e à prevalência de infecção (GENTA *et al.*, 2017). Existem estudos que indicam uma correlação entre as infecções por *H. pylori* e condições sócio-demográficas (WEN *et al.*, 2017), fonte de água potável e fatores dietéticos (VENNEMAN *et al.*, 2018). SIAVOSHI *et al.*, (2018) demonstraram a possibilidade do papel dos insetos e leveduras na transmissão de *H. pylori*. Outra hipótese foi levantada por JUNQUEIRA *et al.*, (2017), no Brasil, onde encontrou a presença de *Helicobacter sp.* em moscas varejeira e doméstica, concluindo assim que há hipóteses de que estes insetos poderiam contaminar alimentos com esta bactéria, além da *Helicobacter* poder ter a capacidade de se reproduzir em conteúdo fecal, porém, até agora não há evidências disponíveis de que o *H. pylori* possa sobreviver e persistir no corpo externo da mosca.

O conhecimento sobre a evolução da infecção por em animais permanece muito limitado em comparação com a evolução da infecção por *H. pylori* em humanos. Em uma revisão, KUPSCINSKAS e HOLD (2018), descrevem a análise de espécies de helicobacteres não-*H. pylori*, que tem um crescente número de espécies identificados com potencial zoonótico por estudos recentes que avaliaram a prevalência em diferentes animais. Como por exemplo, em estudo de KUBOTA-AIZAWA *et al.* (2017) sobre 144 cães com sinais clínicos gastrointestinais detectaram que *Helicobacter sp.* estava relacionado com *Helicobacter heilmannii* e poderia ter relação com gastrite mais severa em cães no Japão. Outro estudo paralelo, dos mesmos autores, examinou a presença de *Helicobacter sp.* gástrico em 56 felinos no Japão. As análises de PCR, revelaram que 28 gatos foram positivos e *Helicobacter heilmannii* foi a espécie mais prevalente. WASIMUDDIN *et al.*, (2017), analisaram microbiomas intestinais em animais domésticos e em selvagens e observaram em guepardos namibianos de vida livre (*Acinonyx jubatus*), unidades taxonômicas operacionais de bactérias patogênicas, inclusive *Helicobacter spp.*. Em relação a associação desse grupo de bactérias com doenças, os autores indicam um relatório de BRACKEN *et al.* (2017) que analisaram o efeito da infecção por *Helicobacter* na prenhez de roedores da subfamília *Murinae* em um centro de pesquisa em animais. Houve exibição maior na frequência de hemorragia intrauterina em camundongos infectados por *Helicobacter spp.*, sugerindo que essa infecção pode afetar o sucesso reprodutivo e a saúde embrionária. Outro estudo, foi realizado por NOWROOZILARKI *et al.* (2017) e mostrou que *Helicobacter felis* foi a principal espécie em cães com periodontite. SUÁREZ-ESQUIVEL *et al.* (2017),

estudaram a relação entre *Helicobacter spp.* e a presença de lesões gástricas em cães, onde a maioria dos cães foram positivos, porém nenhuma relação e gastrite foram observadas.

2.3 Potencial zoonótico

Atualmente, tem sido descrita espécies com capacidade de transmissão de animais para humanos, com capacidade de infecção nomeadas como não-*H. pylori* - NHPH (FLAHOU *et al.*, 2013). O potencial zoonótico dessas bactérias deve-se pela alta prevalência no estômago de porcos, gatos e cães e pela proximidade entre homem e seus animais de estimação (HAESEBROUCK, 2009). Um artigo de WÜPPENHORST *et al.* (2012) relata o caso do primeiro isolamento de *H. felis* de uma amostra de biópsia gástrica de uma menina de 14 anos que apresentou dor epigástrica persistente e que as cepas cultivadas do estômago humano são raras.

No entanto, BUCZOLITS *et al.* (2003) realizaram a identificação por PCR de bactérias no estômago de cães e os perfis de restrição indicaram a presença de pelo menos duas espécies diferentes de *Helicobacter sp.* em dois cães. Os resultados do estudo indicam que a mucosa gástrica de cães pode ser colonizada por cepas de *H. pylori* ou uma espécie muito relacionada, mas também confirmam indicações para a presença de espécies não cultivadas até o momento de *Helicobacter sp.* Duas sequências obtidas de diferentes cães foram idênticas às sequências correspondentes das cepas de *Helicobacter pylori*. Três sequências apresentaram valores de similaridade mais altos, porém moderados, para *H. pylori* (96,6–98,0%) e uma sequência para *Helicobacter salomonis* (97,3%). A possibilidade de presença de *H. Pylori* em cães indica a possibilidade de transmissão de humanos, que é o principal reservatório dessa espécie, para cães, caracterizando a possibilidade de antropozoonose.

2.4 Patogenia

Fatores do hospedeiro, ambientais e da bactéria podem contribuir para diferentes quadros clínicos. Os mecanismos de patogenicidade ainda não estão completamente estabelecidos mas podem ser citados os fatores de virulência, resposta inflamatória do hospedeiro e alteração da secreção do ácido gástrico (SIQUEIRA *et al.*, 2007).

Bactérias do gênero *Helicobacter* não sobrevivem no estômago devido ao pH ácido. Em poucos minutos, sua sobrevivência é garantida e, desta maneira, elas devem migrar rapidamente para próximo da superfície epitelial gástrica, desta forma, a presença de flagelos e sua forma helicoidal, são fundamentais pois possibilita a passagem através da mucosa estomacal. A produção da enzima urease, que catalisa ureia em amônia e bicarbonato, é um fator importante

nessa mobilidade através da mucosa pois altera a viscoelasticidade da mucina gástrica pois catalisa íons elevando assim pH. Assim, o ambiente fica com pH próximo ao neutro e altera a consistência de gel para elástica, da mucina gástrica (SALAMA *et al.*, 2013).

2.5 Métodos de diagnóstico

Os métodos de diagnósticos disponíveis podem ser classificados em invasivos ou não invasivos. Na veterinária o exame mais comum é a biópsia por endoscopia digestiva alta, classificado como um método invasivo. É realizado coleta de fragmentos de mucosa gástrica para posterior análise. Para detectar a presença da bactéria, diferentes fragmentos gástricos poderão ser encaminhados para diferentes testes diagnósticos sendo eles o teste rápido da urease, a análise histopatológica, a imunohistoquímica, a Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction*- PCR) assim como cultura microbiana (HAHN *et al.*, 2000; GUARNER *et al.*, 2009), porém esta última é utilizada apenas em pesquisas já que se trata de bactérias fastidiosas com difícil cultivo.

O método de diagnóstico mais confiável é a análise histopatológica que compreende avaliar a extensão do tecido gástrico e os danos causados pela bactéria. Os exames histopatológicos diagnosticam a evolução de dano ao tecido e a mucosa pode passar a apresentar gastrite crônica ativa que pode evoluir ou não para danos mais agressivos como atrofia gástrica (GUARNER *et al.*, 2009).

O teste de urease é realizado a partir da capacidade de produção da enzima urease pela bactéria do gênero *Helicobacter*. É utilizado um fragmento coletado por biópsia e introduzidos em uma solução contendo ureia e um indicador de pH (vermelho fenol). Quando há presença de bactérias produtoras de urease, a coloração da amostra deve alterar nas primeiras 24 horas e assim considerado positivo. A relação de quantidade de bactérias é de acordo com a intensidade da coloração (SIQUEIRA *et al.*, 2007).

A PCR é um método de alta sensibilidade e especificidade e é utilizado para identificação de espécies do gênero *Helicobacter* (GLUPCZYNSKI, 1998). Este método pode utilizar fragmentos de biópsia gástrica ou duodenal e de outras amostras como por exemplo de suco gástrico ou fezes (SIQUEIRA *et al.*, 2007).

Outro método de diagnóstico é a cultura bacteriana que é mais específico para identificação da bactéria e também possui a possibilidade de determinar a suscetibilidade aos antimicrobianos (MALFERTHEINER *et al.*, 2002) e o isolamento da bactéria é considerado o método de referência, pela elevada especificidade (CHOI *et al.*, 2012), porém sua sensibilidade é limitada em torno de 58,1% (CHOI *et al.*, 2012).

3 ESTUDO RETROSPECTIVO

Foi realizado um levantamento da ocorrência de *Helicobacter sp.* no estômago de cães que foram submetidos a endoscopia digestiva alta pelo Serviço de Endoscopia e Gastroenterologia do Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV- UFRGS), durante o período compreendido entre julho de 2013 a julho de 2016. Uma vez selecionados os prontuários, foram coletadas informações referentes à raça, ao sexo, à idade, sinais clínicos e alterações histopatológicas.

Os resultados histopatológicos foram separados em grupos, primeiramente, conforme a presença ou não de *Helicobacter sp.* na amostra (Grupo H+ e Grupo H-). Após, cada grupo foi subdividido em categorias que indicam alterações de mucosa presente ou ausente (AM+ e AM-). De acordo com essa classificação, foram relacionados os grupos: Grupo H+/AM+: com presença de *Helicobacter sp.* e pacientes que obtiveram alterações na mucosa gástrica do estômago; Grupo H+/AM-: referente com presença de *Helicobacter sp.* e sem alterações na mucosa estomacal; Grupo H-/AM+: sem presença de presença de *Helicobacter sp.* e com alterações no estômago e Grupo H-/AM-: sem presença de presença de *Helicobacter sp.* e que não tiveram alteração no estômago.

Foram excluídos da pesquisa, prontuários com informações incompletas ou que não apresentassem o exame histopatológico.

Foi realizada análise descritiva dos dados encontrados.

3.1 Resultados

Das 57 endoscopias digestivas analisadas, 33 apresentavam os dados completos e foram incluídas no estudo.

Os dados descritivos relacionados ao perfil dos pacientes revelam que a maioria dos pacientes eram considerados de porte médio, com média de $21,6 \pm 12,3$ quilos. Em relação à idade, a média foi de $7,8 \pm 3,2$ anos, sendo o sexo feminino mais prevalente (Tabela 1).

Tabela 1- Perfil de cães submetidos a endoscopia digestiva alta, durante o período compreendido entre janeiro de 2013 a julho de 2016.

CATEGORIA	MÉDIA
Peso (kg)	
Média	$21,6 \pm 12,3$
Idade (anos)	
Média	$7,8 \pm 3,2$

Sexo

Fêmea	21 (63,6%)
Macho	12 (36,4%)

Fonte: o próprio autor.

A maioria dos atendimentos compreenderam animais Sem Raça Definida (SRD), seguido por raças de porte grande como Boxer, Pit Bull, seguido de American Staffordshire Terrier e Labrador. Outras raças também foram relatadas, como Chow Chow, Daschund, Dogue Alemão, Pinscher, Rotweiller, Shit Zu e Teckel (Tabela 2).

Tabela 2: Raças de cães submetidas a endoscopia digestiva alta, durante o período compreendido entre janeiro de 2013 a julho de 2016.

	CÃES (%)
SRD (Sem raça definida)	42% (14/33)
Boxer	15% (5/33)
Pit bull	9% (3/33)
American Staffordshire Terrier	6% (2/33)
Labrador	6% (2/33)
Chow chow	3% (1/33)
Daschund	3% (1/33)
Dogue alemão	3% (1/33)
Pinscher	3% (1/33)
Rotweiller	3% (1/33)
Shit zu	3% (1/33)
Teckel	3% (1/33)

Fonte: o próprio autor.

Os sinais clínicos relatados foram principalmente vômito, diarreia e anorexia, alguns pacientes apresentavam mais de uma causa. Fatores como neoplasias e nódulos corporais também apareceram como justificativas para endoscopias (tabela 3).

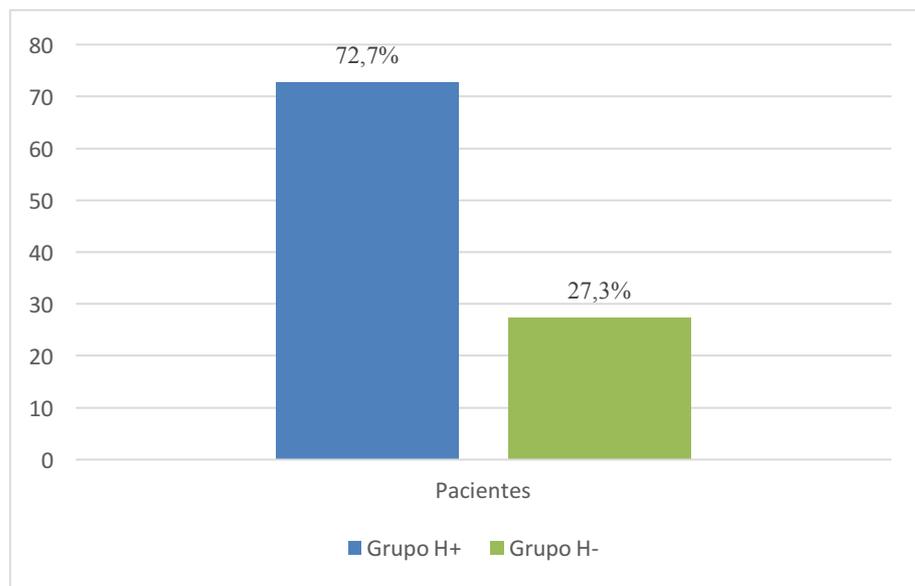
Tabela 3: Queixas principais relatadas no atendimento aos pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta, durante o período compreendido entre janeiro de 2013 a julho de 2016.

Queixa principal	Número (%)
Nódulos corporais	19 (57,6%)
Neoplasias	8 (24,2%)
Vômitos	10 (30,3%)
Anorexia	1 (3%)
Diarreia	1 (3%)

Fonte: o próprio autor.

Pacientes com resultado positivo para *Helicobacter sp.* (Grupo H+) somaram 72,7% (24/33) dos atendimentos e resultado histopatológico negativo para *Helicobacter sp.* (Grupo AM-) foram 27,3% (9/33), conforme gráfico 1.

Gráfico 1: Relação de pacientes com resultado positivo (Grupo H+) e negativo (Grupo H-) para presença de *Helicobacter sp.*

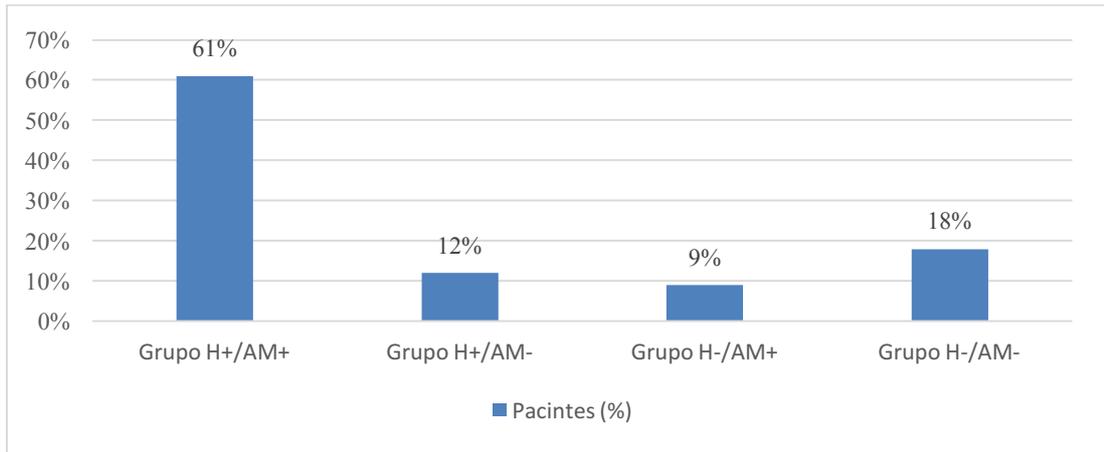


Fonte: o próprio autor.

Em relação indicam alterações de mucosa presente ou ausente (AM+ e AM-). De acordo com essa classificação, foram relacionados os grupos: Grupo H+/AM+: com presença de *Helicobacter sp.* e pacientes que obtiveram alterações na mucosa gástrica do estômago; Grupo H+/AM-: referente com presença de *Helicobacter sp.* e sem alterações na mucosa estomacal; Grupo H-/AM+: sem presença de presença de *Helicobacter sp.* e com alterações no estômago

e Grupo H-/AM-: sem presença de presença de *Helicobacter sp.* e que não tiveram alteração no estômago (Gráfico 2).

Gráfico 2: Relação de pacientes com resultado positivo (Grupo H+) e negativo (Grupo H-) para presença de *Helicobacter sp.* e para alteração de mucosa (AM+ e AM-) formando os grupos H+/AM+, H+/AM-, H-/AM+ e H-/AM-.



Fonte: o próprio autor.

Os pacientes que resultaram no exame histopatológico positivos para *Helicobacter sp.* e também com alteração de mucosa (Grupo H+/AM+) foram 61% (20/33). Destes pacientes, 50% (10) apresentavam sinais clínicos principais como vômitos, regurgitação e outros 50% (10) não tinham sinais clínicos relacionados ao sistema digestório (Tabela 4). No teste de urease, 65% (13), estes pacientes tiveram o teste negativo, enquanto 15% (03) positivos e 20% (04) que não realizaram (Tabela 5).

Tabela 4: Grupo H+/AM+: pacientes que obtiveram alterações na mucosa gástrica do estômago e com resultado positivo para presença de *Helicobacter sp.* A tabela mostra o número de animais com sinais e sem sinais clínicos diretos no sistema digestório.

SINAIS CLÍNICOS	RESULTADO (%)
Com sinais clínicos	50% (10/33)
Sem sinais clínicos	50% (10/33)

Fonte: o próprio autor

Tabela 5: Grupo H+/AM+: resultados no teste de urease.

TESTE DE UREASE	RESULTADO (%)
UREASE -	15% (03/20)
NÃO REALIZOU	20% (04/20)
UREASE +	65% (13/20)

Fonte: o próprio autor.

Em relação ao Grupo H+/AM-, exame histopatológico positivos para *Helicobacter sp.* porém sem alteração de mucosa, 12% (04/33) pacientes pertenceram a este parâmetro e todos sem apresentar sinais clínicos do trato digestório (Tabela 6). No teste de urease, 50% (02/04) positivo e outros 50% (02/04) que não realizaram (Tabela 7).

Tabela 6: Grupo H+/AM-: sem alterações na mucosa estomacal e com presença de *Helicobacter sp.* A tabela mostra o número de animais com sinais e sem sinais clínicos diretos no sistema digestório.

SINAIS CLÍNICOS	RESULTADO (%)
Com sinais clínicos	0 % (0/04)
Sem sinais clínicos	100% (04/04)

Fonte: o próprio autor.

Tabela 7: Grupo H+/AM-: resultados no teste de urease.

TESTE DE UREASE	RESULTADO (%)
UREASE -	-
NÃO REALIZOU	50% (02/04)
UREASE +	50% (02/04)

Fonte: o próprio autor.

Referente aos resultados histopatológicos negativos para *Helicobacter sp.*, 09% (03/33) para o Grupo H-/AM+, dos pacientes com sinais clínicos foram 33,3% (01/03) e sem sinais

clínicos 66,6% (02/03), conforme Tabela 8. No teste de urease, 66,6% (02/03) foram positivos e 33,3% (01/03) negativos (Tabela 9).

Tabela 8: Grupo H-/AM+: com alterações na mucosa estomacal e ausência de *Helicobacter sp.* A tabela mostra o número de animais com sinais e sem sinais clínicos no sistema digestório.

SINAIS CLÍNICOS	RESULTADO (%)
Com sinais clínicos	33,3% (01/03)
Sem sinais clínicos	66,6% (002/03)

Fonte: o próprio autor.

Tabela 9: Grupo H-/AM+: resultados no teste de urease.

TESTE DE UREASE	RESULTADO (%)
UREASE -	66,6% (02/03)
NÃO REALIZOU	-
UREASE +	33,3% (01/03)

Fonte: o próprio autor.

No Grupo H-/AM-, negativos para *Helicobacter sp.* e sem alteração de mucosa foram 18% (06/33), todos sem sinais clínicos (Tabela 10). No teste de urease, 17% (01/06) positivos e 83% (05/06) negativos (Tabela 11).

Tabela 10: Grupo H-/AM-: sem alterações na mucosa estomacal e ausência de *Helicobacter sp.* A tabela mostra o número de animais com sinais e sem sinais clínicos no sistema digestório.

SINAIS CLÍNICOS	RESULTADO (%)
Com sinais clínicos	0% (0/06)
Sem sinais clínicos	100% (06/06)

Fonte: o próprio autor.

Tabela 11: Grupo H-/AM-: resultados no teste de urease.

TESTE DE UREASE	RESULTADO (%)
UREASE -	17% (01/06)
NÃO REALIZOU	-
UREASE +	83%% (05/06)

Fonte: o próprio autor.

4 DISCUSSÃO

No presente estudo, a análise do perfil dos cães revela que a maioria dos pacientes encaminhados para a endoscopia foram fêmeas (63,6%) adultas, SRD (42%) com $7,8 \pm 3,2$ anos e de porte médio a grande $21,6 \pm 12,3$ kg. Esses dados corroboram com os encontrados por ROMERO (2013), o qual também encontrou a presença de helicobacteriose gástrica em 57% dos cães necropsiados sendo a idade média de $7,51 \pm 3,12$ anos e de porte médio a grande, porém, diferiu nos resultados referentes a raça e ao sexo, sendo cães com raça e o sexo masculino os mais acometidos. A justificativa encontrada para a média de idade foi que a ocorrência de *Helicobacter sp.* ocorre na fase jovem primeiramente, persiste na fase adulta e diminui na fase senil (HANNINEN et al., 1998; SOLNICK; SCHAUER, 2001; CASTIGLIONI et al., 2011). Diferentemente de VIEIRA *et al.* (2012), que procuraram verificar a presença de *Helicobacter spp.* na mucosa gástrica de cães e avaliar sua associação com os achados macro e microscópicos, considerando a idade, demonstraram que a bactéria estava presente em 96,7% dos animais e não houve correlação da infecção por *Helicobacter spp.* com a idade do animal e alterações inflamatórias na mucosa gástrica. Em relação ao gênero, a ausência de associação *Helicobacter sp.* é apontada por outros autores (SOUZA, 2004; LANZONI et al., 2011; VIEIRA, 2012). Sugere-se, que a população atendida no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS pode ter influenciado na participação principal de cães sem raça definida neste estudo.

No presente estudo, os animais encaminhados para exame endoscópico apresentavam sinais de vômito, diarreia e anorexia, sendo que alguns apresentavam mais de uma causa. Os cães sem sinais clínicos diretos no sistema digestório apresentavam neoplasias e/ou nódulos corporais distantes do sistema digestório e foram encaminhados para exame para avaliar metástases e/ou estadiamento de mastocitomas cutâneos. Os sinais clínicos gastrointestinais em pacientes com mastocitomas podem ocorrer devido a liberação de histamina pelos mastócitos

sendo que a histamina é um dos principais estimulantes da secreção ácida pelas células parietais (SANTOS e RAO, 2016).

Com relação aos sinais clínicos de vômito, diarreia, anorexia e perda de peso, DENOVO (2005) afirma há evidências que infecção por *Helicobacter sp.* seja causa de gastrite crônicas em cães e gatos. Ainda, STURGESS (2001) revela que casos de gastrite onde bactérias espirais são os únicos agentes definidos respondem ao tratamento para helicobacteriose.

A relação entre a presença de *Helicobacter sp.* e sua associação com os sinais clínicos gastrointestinais é fortalecida com o relato de BASSO *et al.* (2007), que relataram o caso de uma paciente canina, com sinais clínicos de hiporexia e vômito crônico, sem melhoras. No exame histopatológico, foi observado alterações como a atrofia nas células principais e parietais da mucosa e diagnosticado então como gastrite crônica atrófica.

Os resultados do presente estudo, demonstraram que a *Helicobacter sp.* está presente tanto em cães com sinais clínicos quanto em pacientes sem sinais clínicos referentes ao trato digestório. Isso pode ser justificado pelas diferentes espécies da mesma bactéria, com diferentes patogenicidades. Os resultados estão de acordo com PRACHASILPCHAI *et al.* (2007) os quais realizaram a determinação de *Helicobacter spp.* em biopsias de 75 cães infectados e os resultados histopatológicos revelaram que 60% das amostras eram positivas. Ainda, DENOVO (2005) afirmou que esta bactéria pode estar presente em cães e gatos de forma assintomática.

A presença de bactérias do gênero *Helicobacter sp.* (Grupos H+) em animais sem sinais clínicos ou o teste de urease positivo (Grupo H-/AM-) seria possível pela questão da presença de múltiplas espécies colonizando uma mesma amostra (JALAVA *et al.*, 1998). A justificativa também é decorrente de que *Helicobacter sp.* é comumente encontrada no estômago de animais sem sintomatologia do trato digestório, o que ocorre em humanos também (STURGESS, 2001). MOUTINHO *et al.* (2007) relataram em seu estudo a prevalência de 96% de *Helicobacter sp.* em cães clinicamente saudáveis. Um estudo citado por WILLARD (1997), realizou infecção experimental de *H. Pylori* e *H. felis* em Beagles gnotobióticos, o que resultou em alteração na mucosa estomacal e essas bactérias podem estar presentes em cães hígidos. DENOVO (2005), refere que a grande parte dos cães e gatos que apresentam *Helicobacter sp.* são assintomáticos e isso dificulta a relação entre gastropatias e a bactéria.

No entanto, os resultados obtidos no presente estudo em relação a presença de *Helicobacter sp.* e sinais clínicos do trato digestório divergem de outros trabalhos já realizados. Como indicam TAKEMURA *et al.* (2007) que não encontraram relação estatisticamente significativa em animais com sinais clínicos e alterações endoscópicas, ou com presença de inflamação na mucosa gástrica. Segundo COSTA *et al.* (2012) a presença do *Helicobacter spp.*

pode não estar relacionado com sinais clínicos de gastrite. O estudo analisou biópsias gástricas de 28 cães assintomáticos e as alterações histológicas sugerindo a possibilidade dos cães serem considerados reservatórios considerável na transmissão de helicobacterias para os humanos. Em outro estudo, não houve associação significativa entre a infecção por *Helicobacter* e a expressão de citocinas pró-inflamatórias e alterações como gravidade da gastrite ou diferenças na patogenicidade de diferentes *Helicobacter spp.* revelam WIINBERG *et al.* (2008).

Sobre os melhores testes de diagnósticos, os estudos de JANKOWSKI *et al.* (2017), sugerem que precisam ser realizados no mínimo dois testes para detecção de *Helicobacter spp.* Ao utilizar vários métodos de diagnóstico, diminui a possibilidade de perda de detecção por um teste, pois a distribuição da bactéria é desigual, o que pode ser corrigido ao associar mais técnicas (JEMILOHUN *et al.*, 2001). Este fato é reforçado pelos resultados que obtidos no presente estudo que indicaram resultados negativos no teste de urease em pacientes do Grupo H+/AM+, que tinham resultado histopatológico positivo para *Helicobacter sp.*; no Grupo H-/AM+ com resultado positivo para *Helicobacter sp.* na histopatologia e onde obteve teste de urease positivo e no Grupo H-/AM-, negativo pra *Helicobacter sp.* mas com exames positivos no teste de urease. O teste de urease poderá apresentar falso-negativos em amostra com baixa concentração de bactérias e além disso, pode haver outras bactérias produtoras de urease como *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa* (SIQUEIRA *et al.*, 2007). Para avaliação histopatológica adequada, são necessários vários fragmentos, evitando assim realizar coleta de áreas de baixa ou nenhuma densidade de bactérias (STRAUSS-AYALI; SIMPSON, 1999). Os resultados do estudo realizado por Hwang, Han; Youn (2002) e Simpson *et al.* (1999) sugerem que a PCR é o método mais sensível para a detecção de infecções com *Helicobacter* em cães e gatos, mas para que estudos possam informar fidedignamente resultados de prevalência em uma população, sugere-se a utilização de metodologias associadas para minimizar erros diagnósticos. Comparado com a histologia, o teste rápido da urease é mais simples, mais rápido e é muito mais barato, servindo como uma boa alternativa para histologia no manejo de pacientes com dispepsia. Normalmente, utiliza-se o resultado do teste da urease juntamente com o resultado do exame histopatológico (GUARNER *et al.*, 2009).

5 CONCLUSÃO

De acordo com os dados encontrados, pode-se concluir que pelo fato da *Helicobacter sp.* estava presente tanto em animais com sinais clínicos referentes ao sistema digestório quanto em assintomáticos.

REFERÊNCIAS

- BRACKEN, T. C.; COOPER, C. A.; ALI, Z.; TRUONG, H.; MOORE, J. M.; *Helicobacter* infection significantly alters pregnancy success in laboratory mice. **The Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 56(3), p. 322-329, 2017.
- BASSO, P. C.; BRUN, M.V.; SCHMIDT, C.; BARCELLOS, H.H.A.; GRAÇA, D.L. Cirurgia laparoscópica no diagnóstico de gastrite crônica atrófica seguida de tratamento clínico em cadela: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.5, p.1205-1210, 2007.
- BUCZOLITS, S.; REINHARD, H.; ROSENGARTEN, R.; BUSSE, H-J. PCR-based genetic evidence for occurrence of *helicobacter pylori* and novel *helicobacter* species in the canine gastric mucosa. **VETERINARY MICROBIOLOGY**, v. 95, pages 259-270, 2003.
- BULCK, K. V. D.; DECOSTERE, A.; BAELE, M.; DRIESSEN, A.; DEBONGNIE, J. C.; BURETTE, A.; STOLTE, M.; DUCATELLE, R.; HAESEBROUCK, F. Identification of Non-*Helicobacter pylori* Spiral Organisms in Gastric samples from Humans, Dogs and Cats. **Journal of Clinical Microbiology**, 43:2256-2260, 2005.
- CASTIGLIONI, V.; VAILATI FACCHINI, R.; MATTIELLO, S.; LUINI, M.; GUALDI, V.; SCANZIANI, E.; RECORDATI, C. Enterohepatic *Helicobacter* spp. in colonic biopsies of dogs: molecular, histopathological and immunohistochemical investigations. **Veterinary Microbiology**, v. 1-2, n. 159, p. 107-114, 2011.
- CHOI, Y. J.; KIM, N.; LIM, J.; SHIN, C. M.; LEE, H. S.; LEE, S. H.; PARK, Y.S.; HWANG J-H.; KIM, J. W.; JEONG, S. H.; LEE, S-H.; JUNG, H. C. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. **Helicobacter**, v.17, p.77-85, 2012.
- COSTA, M. C.; COSTA, P. R. S.; SILVA, J. C. P.; MAIA, R. E. N.; MOREIRA, J. C. L. Identification of *Helicobacter* spp. in gastric mucosa samples asymptomatic dogs and associate histological alterations. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 285-292, 2012.
- DENOVO, R. C. Doenças do estômago. In: TAMS, T. R. **Gastroenterologia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, cap. 5, p.155-189, 2005.
- FLAHOU B.; ROSSI M.; BAKKER J., et al. Evidence for a primate origin of zoonotic *Helicobacter suis* colonizing domesticated pigs. **The ISME Journal**, v. 12(1), p. 77-86, 2018.
- FLAHOU, B.; HAESEBROUCK, F.; SMET, A.; YONEZAWA, A.; OSAKI, T.; KAMIYA, S. Gastric and Enterohepatic Non-*Helicobacter pylori* Helicobacters. **Helicobacter**. v. 18, p. 66-72, 2013.
- GENTA, R.M.; TURNER, K.O.; SONNENBERG, A. Demographic and socio-economic influences on *Helicobacter pylori* gastritis and its pre-neoplastic lesions amongst US residents. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 46, p. 322-330, 2017.

GUARNER J.; KALACH, N.; ELITSUR, Y.; KOLETZKO, S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. **European Journal Pediatrics**, v.169, p.15–25, 2009.

HAESEBROUCK F.; PASMANS F.; FLAHOU B.; CHIERS K.; BAELE M.; MEYNS T.; DECOSTERE A.; DUCATELLE R. Gastric helicobacters in domestic animals and non human primates and their significance for human health. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 22, p. 202–223, 2009.

HAHN, M.; FENNERTY, M. B.; CORLESS, C. L.; MAGARET, N.; LIEBERMAN, D. A.; FAIGEL, D. O. Noninvasive tests as a substitute for histology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Gastrointestinal Endoscopy**, v.52, n.1, p.20-26, 2000.

HANNINEN, M. L.; ULTRIAINEN, M.; TANSKANEN, R. Mycoplasma contamination of canine gastric biopsy samples and cultures of gastric *Helicobacter* spp. **Immunology and Medical Microbiology**, v. 22 , n. 4, p. 335-339, 1998.

HERMANNNS, W.; KREGEL, K.; BREUER, W. AND LECHNER, J. *Helicobacter*-like organisms: histopathological examination of gastric biopsies from cats and dogs. **Journal of Comparative Pathology**, v.112, p. 307-318, 1995.

HWANG, C.Y.; HAN, H.R.; YOUN, H.Y. Prevalence and clinical characterization of gastric *Helicobacter* species infection of dogs and cats in Korea. **Journal of Veterinary Science**, v. 3, n. 2, p. 123-133, 2002.

JALAVA, K.; ON, S.L.W.; VANDAMME, P.A.R.; HAPPONEN, I.; SUKURA, A.; HANNINEN, M. Isolation and identification of *Helicobacter* spp. from canine and feline gastric mucosa. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 64, n.10, p.3998–4006, 1998.

JANKOWSKI, M.; SPUŻAK, J.; KUBIAK, K.; GLIŃSKA-SUCHOCKA, K.; BIERNAT, M. An evaluation of the usefulness of invasive and non-invasive methods used to diagnose *Helicobacter* spp. infections in dogs. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 20(3), p. 491-499, 2017.

JEMILOHUN, A.C.; OTEGBAYO, J.A.; OLA, S.O.; OLUWASOLA, A. O. & AKERE A. Diagnostic accuracy of rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies in Nigerians with dyspepsia. **African Journal of Clinical and Experimental Microbiology**, v. 12, n.2, p. 62-66, 2001.

JUNQUEIRA, A. C. M.; RATAN, A.; ACERBI, E.; et al. The microbiomes of blow-flies and houseflies as bacterial transmission reservoirs. **Scientific Report**, v.7:16324, 2017.

KUBOTA-AIZAWA S, OHNO K, FUKUSHIMA K, et al. Epidemiological study of gastric *Helicobacter* spp. in dogs with gastrointestinal disease in Japan and diversity of *Helicobacter heilmannii* sensu stricto. **The Veterinary Journal**, v. 225, p. 56-62, 2017.

KUBOTA-AIZAWA S, OHNO K, KANEMOTO H, ET AL. Epidemiological study on feline gastric *Helicobacter* spp. in Japan. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 79, e. 5, p. 876-880, 2017.

KUPSCINSKAS, J.; HOLD, G. L. Other *Helicobacters* and the gastric microbiome. **Helicobacter**, 23(Suppl.1):e12521, 2018.

LANZONI, A.; FAUSTINELL, I.; CRISTOFORI, P.; LUINI, M.; SIMPSON, K. W.; SCANZIANI, E.; RECORDATI, C. Localization of *Helicobacter* spp. in the fundic mucosa of laboratory Beagle dogs: an ultrastructural study. **Veterinary Research**, v. 42, n. 42, p. 1-9, 2011.

MALFERTHEINER, P.; MÉGRAUD, F.; O'MORAIN, C.; et al. and the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2–2000 consensus report. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 16, p. 167-80, 2002.

MARSHALL, B. J. et al. Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. **Gastroenterology**, v. 99, p. 697-702, 1990.

MOUTINHO, F. Q. et al. Prevalência de helicobactérias e alterações na mucosa gástrica de cães saudáveis. **Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia**, v.59, n.4, p.1080-1083, 2007.

NEIGER, R. et al. Detection and prevalence of *Helicobacter* infection in pet cats. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 3, p. 634-637, 1998.

NEIGER, R.; SIMPSON, K. *Helicobacter* infection in dogs and cats: Facts and fiction. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, p. 125–133, 2000.

NOWROOZILARKI, N.; JAMSHIDI, S.; ZAHRAEI, ST.; KOLAHIAN, S. Identification of *Helicobacter* and *Wolinella* spp. in oral cavity of toy breed dogs with periodontal disease. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 32(3), p. 96-99, 2017.

PAPASOULIOTIS, K.; GRUFFYDD-JONES, TJ.; WERRETT, G. et al. Occurrence of gastric *Helicobacter*-like organisms in cats. **Veterinary Record**, v. 140, p. 369-370, 1997.

PRACHASILPCHAI, W.; NUANUALSWAN, S.; CHATSWAN, T.; TECHANGAMSWUAN, S.; WANGNAITHAM, S.; SAILASUTA, A. Diagnosis of *Helicobacter* spp. infection in canine stomach. **Journal of Veterinary Science**, v. 8, e. 2, p. 139-145, 2007.

QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.; LEONARD, F.C. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: ArtMed, 2005. 2 ed, cap. 36, p. 217, 2005.

ROMERO, 2013. **Estudo da helicobacteriose em cães e gatos: determinação da frequência de ocorrência na mucosa gástrica de animais necropsiados e comparação entre métodos de diagnóstico**. Dissertação (Programa de Pós- Graduação em Patologia

Experimental e Comparada) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

SANTOS, Flávia Almeida e RAO, Vietla Satyanarayana. **Fármacos para o Controle da Acidez Gástrica e Protetores da Mucosa, Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**, Pg 645-67, 2016. Disponível em: (openaccess.blucher.com.br/article-details/farmacos-para-o-controle-da-acidez-gastrica-e-protetores-da-mucosa-20132). Acesso em 27 outubro de 2018.

SIAVOSHI, F.; SAHRAEE, M.; EBRAHIMI, H.; SARRAFNEJAD, A.; SANIEE, P. Natural fruits, flowers, honey, and honeybees harbor *Helicobacter pylori* positive yeasts. **Helicobacter**, v. 23:e12471, 2018.

SIMPSON, K. W.; MCDONOUGH, P. L.; STRAUSS-AYALI, D.; CHANG, Y. F.; HARPENDING, P.; VALENTINE, B. A *Helicobacter felis* infection in dogs: effect on gastric structure and function. **Veterinary Pathology**, v. 36, p. 237–248, 1999.

SIMPSON, K. et al. The relationship of *Helicobacter* spp. Infection to gastric disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 2, p. 223-227, 2000.

SIQUEIRA, J. S.; LIMA, P. S. S.; BARRETO, A. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Aspectos Gerais nas Infecções por *Helicobacter pylori* – Revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.39, n.1, p.9-13, 2007.

SJOMINA, O.; PAVLOVA, J.; NIV, Y.; LEJA, M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **HELICOBACTER**, v. 23(Suppl.1):e12514, 2018.

SMET, A.; YAHARA, K.; ROSSI, m.; tay, a.; et al. Macroevolution of gastric *Helicobacter* species unveils interspecies admixture and time of divergence. **The ISME Journal**, v. 12, p. 2518–2531, 2018.

SOLNICK, J. V., SCHAUER, D. B. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 1, p. 59-97, 2001.

SOUZA, M. L.; KOBAYASI, S.; RODRIGUES, M. A. M.; SAAD-HOSSNE, R.; NARESSE, L. E. Prevalência de *Helicobacter* em cães oriundos do biotério central da Universidade Estadual de São Paulo (UNESP)-Botucatu. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 5, n. 19, p. 571-579, 2004.

STRAUSS-AYALI, D.; SIMPSON, K. W. Gastric *Helicobacter* infection in dogs. **Veterinary Clinical of North American Small Animals Practice**, Ithaca, v.29, n.2, p.397-414, 1999.

STURGESS, C. P. Doenças do trato alimentar. In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina Interna de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. cap.36, p.402.

- SUÁREZ-ESQUIVEL, M.; ALFARO-ALARCÓN, A.; GUZMÁN-VERRI, C.; BARQUERO-CALVO, E. Analysis of the association between density of *Helicobacter spp* and gastric lesions in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 78(12), p. 1414-1420, 2017.
- TAKEMURA, L. S.; AMUDE, A. M.; CAMARGO, P. L.; BRACARENSE, A. P. F. L. R. Detecção e efeitos de *Helicobacter spp.* em cães sadios e com sinais de gastrite. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 35(Supl 2): s480-s481, 2007.
- VENNEMAN, K.; HUYBRECHTS, I.; GUNTER M.J.; VANDENDAELE, L.; HERRERO R.; VAN H. K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: a systematic review. **Helicobacter**, v. 23, e:12483, 2018.
- VIEIRA, F. T.; DA SILVA, J. C. P.; VILORIA, M. I. V.; VIEIRA, M. T.; PEREIRA, C. E. R. Frequência e distribuição de *Helicobacter spp.* na mucosa gástrica de cães. **Revista Ceres**, Viçosa, v. 59, n.1, p. 25-31, 2012.
- WASIMUDDIN, MENKE S, MELZHEIMER J, ET AL. Gut microbiomes of free-ranging and captive Namibian cheetahs: diversity, putative functions and occurrence of potential pathogens. **Molecular Ecology**, v. 26, e.20, p. 5515-5527, 2017.
- WEN, X.; WEN, D.; YANG, Y.; CHEN, Y.; WANG, G.; SHAN, B. Urban-rural disparity in *Helicobacter pylori* infection related upper gastrointestinal cancer in China and the decreasing trend in parallel with socioeconomic development and urbanization in an endemic area. **Ann Glob Health**, vol. 83, p. 444-462, 2017.
- WIINBERG, B.; SPOHR, A.; DIETZ, H. H.; et al. Quantitative analysis of inflammatory and immune responses in dogs with gastritis and their relationship to *Helicobacter spp.* Infection. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, p.4–14, 2005.
- WILLARD, M. D. Afecções do estômago. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Medicina interna veterinária moléstias do cão e do gato** 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. cap.103, p. 1583-1617.